

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945

THESE

N°

837

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Pierre Fernand CECCALDI

Né le 29 Novembre 1917, à Jaunay-Clan (Vienne).

Présentée et soutenue publiquement le 28 Novembre 1945

SUR
L'ERYTHROBLASTOSE
CONGENITALE

Président : M. E. L. SOLAL, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1945

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **CECCALDI**

Prénoms : **Pierre, Fernand.**

Date de soutenance : 28 Novembre 1945.

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque.)

CECCALDI (Pierre, Fernand). —
Sur l'érythroblastose congé-
nitale, maladie hémolytique
du nouveau-né. — Paris, Imp.
R. Foulon, 1945, in-8°, 116 p.

(Thèse Medec. (Etat), Paris
1945, N°).

CECCALDI (Pierre, Fernand). —
Sur l'érythroblastose congé-
nitale, maladie hémolytique
du nouveau-né. — Paris, Imp.
R. Foulon, 1945, in-8°, 116 p.

(Thèse Medec. (Etat), Paris
1945, N°).

CECCALDI (Pierre, Fernand). —
Sur l'érythroblastose congé-
nitale, maladie hémolytique
du nouveau-né. — Paris, Imp.
R. Foulon, 1945, in-8°, 116 p.

(Thèse Medec. (Etat), Paris
1945, N°).

CECCALDI (Pierre, Fernand). —
Sur l'érythroblastose congé-
nitale, maladie hémolytique
du nouveau-né. — Paris, Imp.
R. Foulon, 1945, in-8°, 116 p.

(Thèse Medec. (Etat), Paris
1945, N°).

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon.

DOYEN LÉON BINET.

Membre de l'Institut

ASSESEUR. JEAN VERNE.

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Anatomie pathologique	ff OLIVIER.
Assistance Médico-sociale	LEROUX.
Bactériologie	N...
Biologie médicale	GASTINEL.
Chimie médicale	VERNE.
Clinique de cardiologie	POLONOVSKI.
	DONZELOT.
	BROCQ.
Cliniques chirurgicales	CADENAT.
	MONDOR.
	QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	ff MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale ..	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
	BENARD (H.).
Cliniques médicales	CHABROL.
	HARVIER.
	LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT.
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
	LANTUEJOUL.
Cliniques obstétricales	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	ALAJOUANINE.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANCON (JUSTIN)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIEDLIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lenormant, Marion, Mulon, Ombredanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon.

DOYEN LÉON BINET.

Membre de l'Institut

ASSESSEUR JEAN VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	fr OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
	BROCC.
Cliniques chirurgicales	CADENAT.
	MONDOR.
	QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	fr MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale ..	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
	BENARD (H.).
Cliniques médicales	CHABROL.
	HARVIER.
	LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT.
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
	LANTUEJOUL.
Cliniques obstétricales	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPEP.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	ALAJOUANINE.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANCON (JUSTIN)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.

Pathologie exotique	MM.
Pathologie expérimentale et comparée	LAZIER.
Pathologie médicale	LEMAIRE.
Pathologie et thérapeutique générales	MOREAU.
Pharmacologie et matière médicale	ff DE GENES.
Physiologie	HAZARD.
Problèmes alimentaires (<i>chaire à titre personnel</i>) ..	BINET (Léon).
Puériculture	RICHEL (Charles).
Radiologie médicale	LELONG.
Stomatologie	DESGREZ (H.).
Physique médicale	DECHAUME.
Technique chirurgicale	STROHL.
Thérapeutique	MOULONGUET.
	LAROCHE (G.).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*),
 HALPHEN (O. R. L.), JAYLE M. (*Chimie médicale*),
 Mlle J. LEVY (*Pharmacologie*), OLIVIER (*Anatomie*),

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
Anatomie	CORDIER.	Pathologie chirurgicale ..	PADOVANI.
	DELMAS.		PATEL.
	N. ff DEBEYRE.		ROUX.
Anatomie pathologique ..	DELARUE.	Pathologie expérimentale ..	RUDLER.
	Mlle GAUTHIER.		SICARD.
Bactériologie ..	VILLARS.	Pathologie expérimentale ..	MERKLEN.
	BONNET.		BROUET.
Biochimie médicale	FASQUELLE.		CACHERA.
	ETTORI.	Pathologie médicale	DECOURT.
Dermato syphillographie ..	SCHAPIRA.		DREYFUS (G.).
	DEGOS.		FAUVERT.
Histologie	COUJARD.	Pathologie médicale	GARCIN.
	DESCLAUX.		HAMBURGER.
Hydrologie	DEBRAY.		KOURILSKY.
Hygiène	BOYER.	Pédiatrie	LAMY.
	DEPARIS.		LENEGRE.
Médecine légale.	DESAILLE.		MARCHAL.
Neurologie ...	DE SEZE.	Pharmacologie ..	MAURIC.
	DIGONNET.		SOULIE.
Obstétrique ...	MAYER.	Physiologie ..	LAPLANE.
	SUREAU.		MARIE (J.).
Ophtalmologie ..	VARANGOT.	Physique médicale	CHEYMOL.
	OFFRET.		BARGETON.
Oto-rhino- laryngologie ..	AUBIN.	Psychiatrie ...	PARROT.
	BRUMPT, L. C.		BARUK.
Parasitologie ...	FEVRE.	Thérapeutique	Agr. ch. d'ens. .
	HUGIER.		BROUET.
Pathologie chirurgicale. ...	LEGER.	Urologie	COUVELAIRE, R.
	MERLE d'AUBIGNÉ		

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*),
HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*),
VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		M.
	AMELINE.		DE GENNES.
	BASSET.		HAGUENAU.
Clinique	DE GAUDART	Clinique	MOLLARET.
chirurgicale ...	D'ALLAINES.	médicale	MOUQUIN.
	FUNCK-BRENTANO.		TURPIN.
	GATELLIER.	Clinique	ECALLE.
	MENEGAUX.	obstétricale . . .	LACOMME.
	BARIETY.		
Clinique	BOULIN.	Clinique	
médicale	CHEVALLIER.	ophtalmologique	RENARD.
	COSTE.	Clin. otho-rhino-	
		laryngologique	HALPHEN.

V. — CHARGES DE COURS

M.

Radiologie LEDOUX-LEBARD.

MM.

Secrétaire de la Faculté J. MOREL.
Secrétaire-adjoint M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef .. D^r A. HAHN.

Bibliothécaires Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les
opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner
aucune approbation ni improbation.*

A MA MERE

A MON MAITRE

LE PROFESSEUR E.-L. SOLAL

Professeur de Clinique Obstétricale

Accoucheur des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

Croix de Guerre

*Qui nous fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.*

En respectueux hommage.

A MON MAITRE

LE PROFESSEUR J. VERNE

Professeur de Biologie Médicale
Chef de Service à l'Institut du Cancer
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre

*Qui a si grandement influé sur mon
orientation et l'a si constamment encoura-
ragée.*

En affectueuse reconnaissance.

A MON MAITRE « ADOPTIF »

LE PROFESSEUR M. PASTEUR-VALLERY-RADOT

Professeur de Clinique Médicale

Médecin des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Médecine

Membre de l'Académie Française

Commandeur de la Légion d'Honneur

En déferent souvenir...

AU DOCTEUR A. TZANCK

Directeur du Centre National de Transfusion Sanguine
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

*Qui n'a pas craint de me confier un
sujet si neuf et si complet encore.
En remerciement de son estime.*

AU DOCTEUR R. SOLAL

*Qui m'a si aimablement aidé de son
expérience et de sa documentation, et à
qui je dois, en somme, la substance même
de ce travail.*

En témoignage de gratitude.

AU DOCTEUR R. BESSIS

Directeur des Recherches au Centre National de Transfusion Sanguine

*Qui a guidé mes recherches et revu
mes épreuves avec tant d'obligeance.*

En gage d'amitié.

A MES MAITRES DE LA FACULTE

LE PROFESSEUR A. GOSSET.

Chirurgien de la Salpêtrière.

LE PROFESSEUR M. LOEPER.

Médecin de Saint-Antoine.

LE PROFESSEUR E. CHABROL.

Médecin de Saint-Antoine.

Auprès de qui j'ai fait mes premiers Stages.

LE DOCTEUR P. JACOB.

Médecin de Saint-Antoine.

LE DOCTEUR E. SORREL.

Chirurgien de Trousseau.

LE DOCTEUR J. ROUGET.

Oto-Rhino-Laryngologiste de Trousseau.

Auprès de qui j'ai fait fonction d'Externe.

LE DOCTEUR A. TOURAINE.

Médecin de Saint-Louis.

LE PROFESSEUR CL. VINCENT.

Médecin de la Pitié.

LE PROFESSEUR J. DELAY.

Médecin de Sainte-Anne.

LE PROFESSEUR G. LAROCHE.

Médecin de Tenon.

Auprès de qui j'ai fait mon externat.

A MES MAITRES D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

LE DOCTEUR P. LATAIX.

Ancien Chef de Clinique à la Faculté.

LE DOCTEUR J.-J. WELTI.

Assistant de l'Hôpital Bichat.

A MA FEMME...

INTRODUCTION

L'Erythroblastose congénitale groupe des faits en apparence bien disparates :

tantôt c'est un ictère précoce, dès la naissance, et à évolution grave d'emblée;

tantôt un anasarque fœto-placentaire constaté ordinairement lors d'une expulsion prématurée (vers le septième mois), et incompatible avec la vie;

tantôt une anémie, habituellement grave, soit isolée, soit plus souvent associée à un ictère de degré variable.

Il y a peu de temps que l'on a compris l'unité biologique de manifestations cliniques si diverses.

Cette unité biologique a d'abord été fondée sur un critère purement formel : la présence dans le sang circulant (et aussi dans les organes hémopoïétiques) d'éléments normaux chez le nouveau-né quant à leur qualité du moins, mais anormaux quant à leur quantité — les érythroblastes, et surtout les « pro »-érythroblastes.

Puis a été soulevée l'idée d'un critère supplémentaire, fonctionnel celui-là : l'existence d'une hémolyse qui a été reconnue plus considérable qu'il n'est normal à la naissance, cette hémolyse entraînant l'érythroblastose. Mais, en fait, le mécanisme de cette grande hémolyse — ou plutôt sa cause — était resté impénétrable, et l'on se perdait en conjectures, cependant que l'on notait bien le caractère familial et peut-être plus précisément conjugal de l'affection, de même que la fréquente succession ou alternance ou association de ses différentes formes dans une même série d'enfants.

Aujourd'hui, tous ces faits semblent s'éclairer d'un coup par la découverte d'un facteur sanguin tout à fait singulier qui, chez les uns existe, chez les autres n'existe pas : les individus chez qui il n'existe pas — et ils sont les moins nombreux — pouvant être sensibilisés par le sang des individus chez qui il

existe, et pouvant aussi ultérieurement réagir contre ce sang même en l'hémolysant : on conçoit l'intérêt d'une telle action s'il arrive qu'elle se produise entre fœtus et mère !

C'est l'étude de cette interaction fœto-maternelle, justice rendue aux conceptions antérieures, qui sera l'objet de cette thèse.

PREMIERE PARTIE

**LES SIGNES
DE L'ERYTHROBLASTOSE CONGENITALE**

CHAPITRE I

SIGNES CLINIQUES

Cliniquement, les signes sont d'une extrême diversité et il est peut-être plus commode, en raison de cette diversité même, de les grouper selon trois types, plutôt que sous trois dénominations par trop absolues qui pourraient faire penser à trois maladies différentes.

On peut donc reconnaître schématiquement à l'Erythroblastose congénitale :

un type que représente à l'état pur l'Ictère grave familial du nouveau-né;

un type qui, au maximum, réalise l'Anasarque fœto-placentaire;

un type que l'on peut individualiser (bien qu'assez difficilement on le verra) sous le nom d'Anémie grave familiale du nouveau-né.

Une infinité de variantes pourront être regroupées autour de ce schéma d'étude.

1°. — TYPE ICTÈRE.

C'est dans une famille que rien ne semblait spécialement désigner à l'attention que naît, au terme d'une grossesse par ailleurs parfaitement normale, un enfant bien constitué, de poids normal et d'apparence normale. Mais déjà, la couleur jaune du liquide amniotique et du vernix ont pu attirer l'attention au moment de l'accouchement.

Puis, quelques heures plus tard, le nouveau-né présente un ictère qui va se foncer rapidement. Le meconium est tout à fait normalement teinté; d'emblée, donc, on peut considérer qu'il ne s'agit pas d'une malformation biliaire.

D'autre part, le mauvais aspect général de l'enfant, parfois sans vivacité, parfois au contraire agité; son visage pâle, flétri; sa température qui, d'abord normale, s'élève à mesure que la couleur de l'ictère se foncé; sa perte de poids importante et rapide, montrent de toute évidence qu'il ne s'agit plus là d'un phénomène physiologique, mais bien plutôt d'une évolution pathologique et grave.

Le refus d'alimentation et aussi l'intolérance digestive s'accroissent, donnant rapidement à cet état de dénutrition l'aspect d'une véritable athrepsie aiguë, en même temps que bien souvent apparaissent des signes nerveux.

Ceux-ci peuvent être des plus importants. En règle générale, la somnolence domine; certains signes peuvent avoir une valeur de localisation, comme l'hypotonie, les convulsions, les myoclonies, le nystagmus.

On trouve aussi une notable augmentation de volume du foie et de la rate, dont le pôle inférieur peut venir jusqu'à avoisiner l'ombilic, parfois cette hépato-splénomégalie aurait même pu être constatée dès la naissance.

Du point de vue rénal, peu de signes : oligurie avec cholurie franche, bilirubinurie, urobilinurie.

La mort surviendra du troisième au dixième jour, dans un syndrome de dénutrition avec signes nerveux associés.

En vérité, si les signes digestifs tiennent souvent une place importante par les vomissements surtout, il ne s'agit pas d'une maladie alimentaire, car les faits sont identiques chez des enfants nourris différemment.

Il ne s'agit pas davantage d'une maladie infectieuse (que ce soit infection maternelle transmise ou infection acquise dès la naissance) car il n'y en a aucun signe, et les résultats bactériologiques et sérologiques sont absolument et durablement négatifs.

Il s'agirait plutôt d'une maladie familiale. Mais il peut être intéressant de noter : qu'un tel accident peut survenir dès la première grossesse comme après que plusieurs grossesses ont donné des enfants normaux à tous égards; que pourront se reproduire en série des accidents identiques; que certains enfants de cette série, après des ictères sévères ou bénins, survivent et se comporteront ultérieurement comme des enfants normaux, que d'autres en garderont des séquelles nerveuses graves, certains une anémie seulement et de gravité variable.

2°. — TYPE ANASARQUE.

L'observation clinique est très réduite ici, puisque la plupart du temps il s'agit de fœtus expulsés prématurément vers le septième mois avec un anasarque monstrueux qui infiltre les téguments, au point de déformer la face, et envahit les cavités séreuses.

Le plus souvent, l'enfant est expulsé mort; éventuellement vivant, il succomberait en quelques heures.

Ces sujets sont pâles, blafards, parfois ictériques, parfois même la peau est marquée de petites ecchymoses ou de pétéchies. L'abdomen est distendu par l'ascite et par l'énorme intumescence du foie et de la rate. Le placenta est lourd, œdémateux lui aussi. Le liquide amniotique et la vernix ont une teinte jaune.

On a vu, dans des grosses gémellaires, un enfant atteint d'anasarque l'autre d'ictère, ou un enfant sain l'autre hydro-pique.

La maladie est évidemment incompatible avec la vie, mais il y aurait eu des cas bénins avec survie et existence ultérieure d'une anémie d'allure pseudo-leucémique.

3°. — TYPE ANÉMIE.

Il s'agit, en règle, d'enfants nés de parents sains, et chez qui, de toute évidence, on peut exclure un traumatisme obsté-

trical, une hémorragie, une diathèse hémorragipare, une infection ou une intoxication antérieures à la naissance.

Pendant leurs tout-premiers jours, ces enfants se comportent comme des enfants absolument normaux, puis ils deviennent extrêmement pâles. Mais souvent un retard est apporté au diagnostic par l'existence d'un ictère; celui-ci se montre tôt, au cours des vingt-quatre premières heures où il est peu accusé, puis il s'atténue pour faire place à une couleur cireuse de la peau qui persiste quelques jours ou quelques semaines.

Ces enfants s'alimentent bien, n'ont pas de fièvre et, à part leur pâleur, ne présentent aucun signe apparent de maladie.

En règle, le foie et la rate sont modérément hypertrophiés et la diurèse est normale avec urobilinurie.

On n'observe aucune hémorragie, seulement et inconstamment des œdèmes fugaces et localisés.

La guérison (avec ou sans traitement) se fait sans aucun signe résiduel.

CHAPITRE II

SIGNES HÉMATOLOGIQUES

Hématologiquement, les signes sont tout à fait remarquables par leur singularité et leur constance, dans la série rouge particulièrement.

La morphologie en soi est déjà digne d'intérêt et l'on va d'abord l'envisager en détail, avant que de la grouper en formules.

Il est à peine besoin d'insister sur les hématies, car les anomalies qu'elles peuvent présenter (fautes de techniques mises à part, bien entendu) restent, somme toute, assez banales :

1^o. — Ce peuvent être des inégalités, soit dans leurs colorations plus ou moins foncées (anisochromie), soit dans leurs teintes plus ou moins grisâtres, bleuâtres, verdâtres (polychromatophilie), soit dans leurs dimensions (anisocytose), soit même dans leurs formes (poïkilocytose).

2^o. — Ce peuvent être des ponctuations : soit rouges, roses ou brunâtres, soit bleues, violettes ou noirâtres.

3^o. — Ce peuvent être des formations diverses plus volumineuses, et ordinairement dues à des artefacts semble-t-il.

4^o. — Ce peuvent être encore des granulations, particulières par leur nombre, par leur dimension (plutôt petite), par leur coloration (aux colorants vitaux) et par leur répartition (isolées ou systématisées, surtout périphériques, pouvant donner des aspects de « réticulocytes »).

Ce sont les formes jeunes, dites « érythroblastiques », de ces hématies qui sont le plus spécialement intéressantes dans l'Erythroblastose congénitale.

On sait qu'il existe deux lignées érythroblastiques :

l'une dite normoblastique, normale chez l'adulte, chez le nouveau-né, et chez le fœtus vers son troisième ou quatrième mois;

l'autre dite mégaioblastique, et qui est propre à l'embryon et au stade pré-hépatomédullaire de l'hémopoïèse.

On décrit dans chaque lignée — cela pour la commodité — trois stades schématiques, bien que l'évolution, en réalité, s'y fasse continuellement.

Au stade initial, le « proérythroblaste » est assez volumineux, presque tout entier occupé par le noyau arrondi ou ovalaire, avec des nucléoles et un réseau chromatinien; le cytoplasme est très basophile.

Au stade intermédiaire, l'« érythroblaste » s'individualise par certaines modifications progressives : les nucléoles disparaissent, la chromatine se condense; le cytoplasme, lui, reste encore très basophile et grumeleux.

Puis, peu à peu, la taille diminue. Le noyau restant arrondi, la chromatine s'y condense de plus en plus en un réseau d'abord, à travées plus ou moins épaisses, peu nombreuses, espacées, puis en blocs plus ou moins denses, disposés radiairement, parfois enfin en une masse pycnotique, colorée de façon intense et homogène en bleu violacé, souvent excentrique — le noyau peut alors ne plus être régulièrement arrondi; le cytoplasme perd peu à peu son aspect grumeleux et son fond devient plus homogène, sa basophilie (bleu violacé) tend à la polychromatophilie (bleuâtre, grisâtre, verdâtre), puis à l'acidophilie (beige rosé uniforme ou en nappes), les virages débutant ordinairement par la région périnucléaire.

La disparition du noyau dans le cytoplasme va se faire soit chez un érythroblaste polychromatophile, soit plus souvent chez un acidophile : le bloc nucléaire diminue de taille et disparaît progressivement à l'intérieur de la cellule, c'est une

caryolyse; ou bien il se résout préalablement en des fragments plus ou moins nombreux et inégaux, c'est une caryorhexie. Les restes de ces noyaux se manifestent de diverses façons par des images plus ou moins arrondies, plus ou moins anguleuses, plus ou moins régulières et de coloration variable : ce sont les « corps » décrits par JOLLY, HOWELL, CABOT.

Le stade terminal de l'évolution est atteint, et c'est alors l' « érythrocyte », plus ordinairement appelé « hématie ». Sa taille moyenne est de 7 à 9 μ . Mais on peut observer des formes plus petites, ce sont les « microcytes » (de 4 à 6 μ), des formes plus grandes, les « macrocytes » (de 9 à 10 μ) et aussi des formes véritablement géantes (de 12 à 16 μ), ce sont les « mégalo-cytes »; mais ceux-ci appartiennent à une toute autre lignée, la lignée mégaloblastique, déjà nommée, laquelle présente — outre ses dimensions — quelques particularités de structure qui en permettent le diagnostic différentiel avec la lignée normoblastique bien que, pourtant, les évolutions en soient tout à fait superposables : ce sont, d'abord, la finesse et la netteté des noyaux mégaloblastiques opposées à la grossièreté et à l'imprécision des normoblastiques, puis le retard évolutif du noyau mégaloblastique par rapport à son protoplasme, comparé à ce qu'on observe dans la série normoblastique. La distinction n'en est pas moins souvent difficile.

Un autre diagnostic intéressant se pose : c'est celui des pro-érythroblastes avec les myéloblastes : ils diffèrent morphologiquement peu, si ce n'est que le cytoplasme des myéloblastes n'est jamais aussi bleu, qu'il est souvent plus grumeleux, plus étalé, plus irrégulier, que le noyau en est plus pâle, plus diffus, plus anguleux, avec une chromatine plus fine presque pulvérulente; que les nucléoles sont toujours beaucoup plus visibles; que les granulations vitales, enfin, constantes dans la lignée érythroblastique, (normo- ou mégal-) font ici défaut. Il faut reconnaître qu'il est des cas où tout diagnostic morphologique devient impossible en raison de l'extrême jeunesse des cellules. Les différences sont alors à ce point minimales et inconstantes qu'il faut s'aider du contexte cytologique. Dans les cas où ce contexte est hétéroclite, il est plus sage de donner à ces cel-

lules la seule dénomination de « cellules-souches » qui ne laisse en rien, préjuger ni de leur origine ni de leur avenir.

En ce qui concerne les débris nucléaires et cytoplasmiques souvent présents, il ne faut en tirer aucune conclusion, car ils peuvent être dus uniquement à des artefacts, ce qui fait qu'il est impossible de préciser leur provenance et encore moins leur signification.

Après ces considérations particulières sur chacun des éléments les plus caractéristiques de l'affection, on va les regrouper et les replacer dans leur ensemble hématologique en s'en référant à la classification clinique adoptée.

La formule sanguine va apporter un élément diagnostique de tout premier ordre...

Il convient, toutefois, de faire deux sortes de remarques : d'abord, en ce qui concerne l'expression des résultats, le dénombrement des érythroblastes n'est pas fait d'une manière identique par les différents auteurs; certains prenant pour base le nombre des érythroblastes par rapport aux globules blancs, d'autres calculant le taux des mégalo-blastes et des normo-blastes par rapport à l'ensemble des globules, blancs et rouges d'autres, enfin, prenant tout simplement pour base le mm^3 de sang :

ensuite, en ce qui concerne l'interprétation des résultats, si l'examen de sang a été fait vers le troisième ou le quatrième jour, il se peut qu'on ne trouve pas d'érythroblastémie, c'est qu'elle peut avoir été passagère ou même, malgré une symptomatologie bien caractérisée, qu'elle a pu manquer.

Dans la règle, les résultats sont les suivants :

1°. — Pour ce qui est du type Ictère.

On trouve constamment une anémie soit accentuée à 1 million de globules rouges, soit modérée à 4 millions de globules rouges; la taille en est souvent inégale et la forme irrégulière. C'est une anémie hyperchrome, la valeur globulaire est augmentée. La leucocytose est plus ou moins marquée; souvent on trouve quelques myélocytes et même quelques myéloblastes.

L'anomalie la plus remarquable est dans le nombre élevé d'érythroblastes (50.000, 100.000 et même jusqu'à 200.000 par mm^3 de sang). Ce sont, dans une faible proportion, des mégalo-blastes et surtout des pronormoblastes et des normoblastes. Les plaquettes ne semblent pas modifiées.

Si cette érythroblastose sanguine est, à n'en pas douter, un test remarquable de l'Ictère grave familial du nouveau-né, il faut souligner que, dans les formes curables soit spontanément, soit thérapeutiquement, il ne s'agit que d'un désordre tout transitoire.

2°. — Pour ce qui est du type Anasarque.

L'examen immédiatement après la naissance n'a été que rarement pratiqué. Dans un cas cité par PÉHU, on a trouvé : 123.000 cellules nucléées par mm^3 de sang, dont 60.000 étaient des érythroblastes de types divers : à cytoplasme basophile et à noyau réticulaire, ou à cytoplasme acidophile et à noyau picnotique dans la lignée normoblastique. De la lignée mégalo-blastique, quelques représentants seulement.

En outre, la leucocytose atteignait 61.850 :

Myéloblastes	7	pour 100
Promyélocytes et myélocytes . . .	9	«
Polynucléaires neutrophiles	55	«
Polynucléaires acidophiles	2	«
Monocytes	8	«
Lymphocytes	19	«
et leucoblastes à noyau rond et pâle.		

Eventuellement, la leucocytose peut être très atypique, myéloblastes et myélocytes tenant une large part dans les pourcentages. Et selon GIERKE, il conviendrait parfois de parler d'érythro-leucoblastose, l'érythroblastose pouvant même passer à l'arrière-plan.

3°. — Pour ce qui est du type Anémie.

La formule sanguine est spéciale : le taux de l'hémoglobine est bas, il descend à 40, 30, 20 %. Le nombre des globules rouges

ordinaires (normocytes) est peu élevé : il oscille autour de 2 millions. Il peut descendre au-dessous de 1 million. Dans les variétés sévères de cette anémie, on constate la présence de normoblastes et, parfois, de mégaloblastes authentiques; mais la proportion des premiers et surtout des seconds est faible; d'ordinaire, les érythroblastes ne dépassent par 1.000 ou 2.000 par mm^3 de sang. Les globules blancs sont relativement peu nombreux, 15.000 à 20.000.

Indépendamment des érythroblastes, on note la présence de réticulocytes qui peuvent s'élever à 20 ou 25 pour 100 de globules rouges.

Parallèlement à l'examen du sang périphérique, il serait nécessaire ici d'envisager une exploration de la fonction médullaire : la moelle osseuse est pâle, peu riche en cellules, l'activité érythropoïétique est réduite, l'activité leucopoïétique variable.

CHAPITRE III

RELATIONS PATHOLOGIQUES

Il est à considérer :

d'une part, les relations entre les éléments mêmes de la triade Ictère - Anasarque - Anémie;

d'autre part, les relations de cette triade avec des maladies similaires ou voisines.

1) Entre eux, il y a, du point de vue clinique, peu de similitudes — ils ont été décrits séparément. On rappellera en bref :

que l'Anasarque est caractérisé par une infiltration des tissus et des épanchements et que les enfants atteints, ou bien sont expulsés prématurément, ou bien sont mort-nés, ou bien meurent à la naissance (ou peu de temps après);

que l'Ictère a une allure différente : enfants nés à terme, en apparence bien portants, très tôt ictériques, avec ou sans signes nerveux associés; la survie est rare en l'absence de traitement;

que l'Anémie ne modifie pas le temps de gestation, qu'elle est seulement caractérisée par la pâleur.

Par contre, et du point de vue hématologique et du point de vue génétique, les liens sont étroits, surtout entre Anasarque et Ictère, entre Anasarque et Anémie.

Le plus souvent, anasarque et ictère évoluent distinctement, mais on a signalé des cas d'évolution simultanée chez un même sujet, de survie d'ailleurs courte. Certains cas d'anasarques ne

montraient aucun ictère cutané, mais les organes et les épanchements étaient surchargés de pigments biliaires.

Des associations, juxtapositions, successions, on a pu tirer de nombreux arguments pour soutenir l'étroite parenté de ces manifestations.

2) Avec les myéloses.

Les auteurs italiens considèrent l'Erythroblastose congénitale comme une « Myélose érythémique suraiguë », désignant par là une affection de la moelle osseuse; au terme de myélose (dont le suffixe « ose » indique qu'elle n'est pas fondamentalement considérée comme inflammatoire), l'adjonction de myéloïde, érythémique, mégacaryocytaire, précise quelle série est plus spécialement affectée. GUGLIELMO considère ici qu'elle intéresse primordialement le globule rouge.

L'Erythroblastose congénitale est néanmoins différente :

d'une part, de la maladie de GUGLIELMO, qui est une affection fébrile, mortelle, caractérisée par une anémie aiguë, avec hépato-splénomégalie. La formule sanguine y est caractérisée par la présence de globules rouges non mûrs. Elle est constatée dans les premiers mois de la vie, mais non à l'âge du nouveau-né;

d'autre part, de la maladie de COOLEY, qui a une autre allure : anémie chronique durant des années, frappant surtout les populations méditerranéennes (d'où le nom de thalassanémie qu'on lui a donné).

On peut, avec AURICCHIO, schématiser ces données ainsi :

la triade Erythroblastique est familiale, voire héréditaire; elle frappe exclusivement le nouveau-né.

la maladie de GUGLIELMO n'est ni familiale, ni héréditaire; elle survient à tous les âges de la vie, exclusivement érythémique, sans ictère, sans anasarque.

la maladie de COOLEY est héréditaire, familiale, et même raciale, débutant toujours dans l'enfance, non exclusivement érythémique, avec lésions osseuses souvent associées. Malgré un trait commun (l'altération de l'érythropoïèse avec formule

sanguine polymorphe). biologiquement et chronologiquement elles sont très différentes.

3) Avec les Leucémies congénitales.

Le tableau général de la triade et des leucémies présente des similitudes : hépato-splénomégalie, augmentation des leucocytes, hématies vraies diminuées, état général altéré. On sait que c'est la détermination exacte par RAUTMANN (en 1912) de la nature de l'élément cellulaire baptisé « érythroblaste » qui a permis la séparation définitive avec le leucocyte leucémique.

En vérité, l'aspect clinique de l'Erythroblastose congénitale et des Leucémies congénitales n'est pas identique car ces leucémies s'accompagnent d'hémorragies d'aspect variable et de leucémides. L'aspect hématologique l'est encore moins, avec le nombre total des leucocytes qui dépasse souvent 100.000. Il se peut qu'il existe des foyers mixtes de leucémie avec érythroblastose : un cas en a été publié par GIERKE (en 1930), qu'il a appelé « Erythroleucoblastose » en formulant l'hypothèse qu'un trouble de l'hémopoïèse peut atteindre simultanément la série rouge et la série blanche.



DEUXIEME PARTIE

LES IDEES CLASSIQUES

CHAPITRE I

CONSIDÉRATIONS HISTORIQUES

Comme du point de vue clinique les formes mixtes, ou frustes, ou incomplètes, sont sans aucun doute les plus fréquentes, on conçoit qu'historiquement le groupement des faits ait été lent et discuté : ce n'est que peu à peu que s'est dégagé la notion de l'érythroblastémie commune.

A partir des manifestations cliniques s'ébauchèrent, en effet, trois histoires d'abord complètement indépendantes. C'est d'ailleurs seulement vers les années 1875-1878 qu'on a commencé à individualiser nettement l'Ictère grave familial du nouveau-né; l'Anasarque fœto-placentaire; et l'Anémie grave familiale du nouveau-né.

Puis, vers 1919, on a su relier l'Ictère à l'Anémie et, vers 1922, l'Anasarque à l'Ictère. Enfin, on les a tous groupés sous la dénomination uniciste d' « Erythroblastose congénitale » — c'est de ce moment que date l'étude d'ensemble.

1) — Pour ce qui est de l'Ictère grave familial, la première observation est signalée par ORTH, en 1875. Il s'agissait d'un nouveau-né à terme, mort d'un ictère deux jours après sa naissance et dont l'autopsie révéla des lésions des noyaux gris centraux; mais à cette époque aucune relation ne fut établie entre les deux faits : ictère et lésions nucléaires.

Ce n'est qu'en 1902 que KORMIN individualise vraiment l'Ictère grave familial du nouveau-né. ARKWRIGHT, en cette même année, relate l'histoire d'une famille très éprouvée à cet égard : 15 grossesses, 14 jaunisses, 9 morts plus ou moins précoces.

Mais l'observation est incomplète, elle ne comporte aucun compte-rendu d'autopsie, ni d'hémoculture, ni même d'examen de sang.

En 1904, deux autres cas semblables sont signalés par LAGRÈZE.

C'est en 1908 que paraît le premier travail complet sur l'Ictère grave familial; il est de PFANNENSTIEL qui rapporte une observation concernant un couple dont la femme est âgée de 19 ans et bien portante. Un premier enfant a présenté un léger ictère passager dans les jours qui ont suivi la naissance, mais est resté par la suite en bonne santé; un second enfant a présenté aussi un ictère, mais est mort, lui, rapidement; un troisième et un quatrième enfants sont morts identiquement dans des délais de 6 à 21 jours.

A ce propos, PFANNENSTIEL rappelle des « séries » rapportées par BENÈKE, BUSFIELD, ASHBY, WRIGHT, DUCUID, LAGRÈZE, et expose l'évolution clinique et anatomique de l'affection, mettant bien en relief :

son apparition réitérée dans la descendance d'un même couple;

l'absence de lésion proprement dite.

Mais ignorant la perturbation de l'érythropoïèse (découverte plus tard seulement), il pense que ces faits ne font que traduire une inaptitude de l'enfant à la vie extra-utérine, moins du point de vue constitutionnel, sans doute, que fonctionnel, et il considère finalement ces cas comme une « malformation fonctionnelle ».

Par la suite, de nombreux travaux ont montré, par des hémocultures l'absence d'une cause microbienne, par des examens de sang la constance d'une érythroblastose insolite.

2) — Parallèlement, l'Anasarque fœto-placentaire était rapporté et étudié.

En 1878, l'attention était attirée par certaines variétés d'hydropisie généralisée; elles ont été étudiées du point de vue anatomique par JAKSCH d'abord (qui tendait à les considérer comme peu différentes des pseudo-leucémies), par KLEBS et EPPINGER

ensuite qui constatèrent des spléno- et hépatomégalias et retrouvèrent des éléments lymphoïdes dans le rein.

Ces constatations semblaient bien ne pas être accidentelles, car LOEBS constatait que deux fœtus frères successifs, morts dans des conditions identiques, présentaient les mêmes lésions.

En 1910, SCHRIDDE rapporte trois cas d'hydropisie congénitale avec enflure totale, et en étudie la rate, le foie, les reins :

la rate est exclusivement constituée d'un tissu myéloïde avec foyers érythroblastosiques (à nombreux éléments basophiles en karyokinèse), foyers de leucocytes et de myéloblastes;

le foie montre une hémosidérose manifeste avec, çà et là, aussi des foyers érythroblastosiques;

le rein est en transformation hémopoïétique. Les érythroblastos représentent 53 % de toutes les cellules sanguines nucléées;

les myéloblastes sont en quantité notable.

Il y a ressemblance, selon SCHRIDDE, entre ces lésions et celles de l'anémie pseudo-leucémique de JAKSCH; mais il semble s'agir plutôt d'une « réparation » vis-à-vis d'une anémie de cause indéterminée comme paraît en témoigner du moins l'existence hétérotopique et anachronique à la fois de ces foyers hémopoïétiques.

A peu près en même temps, en 1912, paraît un travail de RAUTMANN « Sur l'hémopoïèse dans l'hydropisie généralisée du fœtus ». Il y met en évidence, dans les vaisseaux, des cellules rondes d'aspect lymphoïde, à protoplasme basophile et à noyau réticulaire, qu'il soutient (à l'encontre de NAEGELA, qui les considérait comme des myéloblastes) être des cellules-mères des hématies : il établit ainsi la filiation de ces cellules et pense que cette invasion du sang n'est pas un phénomène secondaire, en tant que réparateur d'une anémie, mais bien un phénomène primaire de prolifération excessive frappant électivement les éléments de la série rouge.

C'est GIERKE qui a relié définitivement Ictère grave familial du nouveau-né et Anasarque fœto-placentaire, en étudiant

à peu d'années d'intervalle un Ictère nucléaire typique en 1921 d'une part, et en 1930 d'autre part, un Anasarque fœto-placentaire chez la sœur de la précédente, morte au bout d'une heure. Chez l'une et l'autre, malgré la dissemblance clinique, les constatations d'autopsie étaient identiques :

nombreux foyers d'hémopoïèse hépatiques, spléniques, myéliques, uniquement constitués d'érythroblastes;

présence de cellules de la série granuleuse en quantité anormale.

Ces caractères anatomiquement semblables dans ces deux affections survenues dans la descendance d'un même couple reliaient étroitement l'Ictère grave familial du nouveau-né et l'Anasarque fœto-placentaire, et permettaient de concevoir un ensemble nosologique bien défini.

PLAUT, en 1932, écrivit d'ailleurs un mémoire intitulé « L'identité de l'ictère grave familial accompagné d'érythroblastose et de l'Hydropsie, maladies graves du sang fœtal », montrant par là que l'unité était dès lors bien acquise.

3) — Quant à l'Anémie grave familiale du nouveau-né, elle a été rarement observée à l'état pur. Elle se place à part dans l'ensemble des anémies en ce qu'elle est plus ou moins liée à l'Ictère grave.

En 1909, BUCHMAN et COMRIE rapportent quatre cas d'ictère et d'anémie associés.

En 1919, ECKLIN montre bien :

le caractère familial (et même conjugal) de cette anémie; l'érythroblastose qui l'accompagne constamment.

Il crut d'abord à une anémie secondaire, mais d'autres cas conjugaux établirent la relation entre l'Anémie grave familiale et l'Ictère grave familial du nouveau-né.

La forme isolée en est rare, il est vrai; on observe plutôt cette anémie dans des ictères graves où elle existe toujours à un degré variable, car si les cellules nucléées se montrent ici en surnombre avec leurs diverses gammes de coloration, les globules rouges normaux sont assez rares pour qu'on puisse pro-

prement parler d'anémie. Et, dans la plupart des cas, on ne peut savoir si l'anémie a existé dès le début ou si elle s'est installée progressivement comme reliquat de l'ictère; c'est dire qu'on ne peut les séparer radicalement.

Ainsi donc s'est constituée l'unité, unité fondée sur des critères purement anatomiques d'abord et qu'il convient d'étudier plus en détail avant que de porter sur eux un jugement de valeur.

CHAPITRE II

CONSTATATIONS ANATOMIQUES

L'anatomie pathologique a donc été, tout au long de cette histoire, une manière de fil conducteur à la conception uniciste. En quoi, plus précisément, consiste-t-elle ?

Selon une étude récente (GILMOUR, in *Archives of Disease in Childhood*) portant sur :

26 cas du type Ictère,

24 cas du type Anasarque,

2 cas du type Anémie,

les traits les plus marquants en sont les suivants :

1) — Type « Ictère ».

Dans tous les cas, la jaunisse existe, parfois macroscopique, parfois microscopique; généralisée, ou localisée à certains organes (foie, rein) et de différents degrés.

De nombreuses régions de substance grise de l'encéphale sont ictériques, notamment : le corps de Luys, l'hippocampe, le noyau caudé, le noyau lenticulaire, les couches optiques, le thalamus, le mésencéphale, le cortex — et aussi la moelle. Parfois, la substance blanche est également atteinte.

L'aspect anémique des tissus, surtout de la peau et des muscles est constant.

Parfois, œdème de la paroi abdominale et épanchements.

Parfois, hémorragies dans les poumons, l'encéphale, l'estomac, l'intestin, le péritoine.

Les poids maxima des organes étaient :

Foie	146 gr.
Rate	17,7 gr.
Cœur	19 gr.
Thymus	5,8 gr.

Microscopiquement, l'étude des tissus hémopoiétiques est très instructive :

Dans le foie, l'hémopoièse est excessivement développée, localisée aux lobules; mais sa disposition en soi peut être considérée comme normale chez un nouveau-né. Parfois, au contraire, on trouve des foyers érythropoiétiques dans les systèmes-portes, ce qui est anormal au stade post-fœtal; souvent foyers leucopoiétiques associés et mégacaryocytes dans les lobules.

Mais ces amas de leucopoièse et d'érythropoièse sont tout-à-fait semblables à ceux qu'on observe au stade fœtal, et les caractères de l'érythropoièse, notamment, seraient normaux pour ce stade dans la plupart des cas, à savoir que les érythroblastes sont des normoblastes avec quelques mégaloblastes à leur stade final. Parfois aussi, ces mégaloblastes sont plus nombreux et au stade intermédiaire, ce qui est cette fois anormal.

Dans la rate, érythropoièse en parallélisme avec celle du foie; jamais les corpuscules de Malpighi ne sont oblitérés. Il est difficile d'établir un rapport érythropoièse/leucopoièse; on peut seulement noter que l'érythropoièse est plus mégaloblastique que normalement et au stade intermédiaire.

Dans le thymus, leucopoièse excessive à la fois dans le parenchyme et dans les septa interlobulaires; le cortex présente de nombreux foyers d'hémocyto blastes et de pro-érythroblastes.

Dans les ganglions, souvent leucopoièse excessive.

Dans la moelle osseuse, aucune anomalie bien définie.

Quant aux reins, aux poumons et aux surrénales, quelques foyers d'érythropoièse et parfois de leucopoièse.

En outre, les viscères présentent les anomalies suivantes :

— Le foie : jaunisse de degré très variable avec thromboses biliaires dans les canalicules intercellulaires et habituelle-

ment au centre des lobules, et pigment biliaire extra-cellulaire dans les lobules ou le système porte.

Il y a des cellules hépatiques libres, grandes, pâles et à cytoplasme hydropique.

Pas d'obstruction apparente des capillaires biliaires.

L'hémossidérose est variable et sans relation avec l'intensité de l'hémopoïèse.

Les cellules de Küpffer sont larges et nettement séparées : on trouve des érythrophages en grand nombre dans les sinusoides.

Souvent dégénérescence graisseuse sans relation avec l'intensité de l'hémopoïèse, sous forme d'aires sans cellules hépatiques, laissant voir un reticulum quienserre des érythrocytes à côté de cellules hépatiques apparemment en nécrose. Parfois, épaississement de la réticuline autour des sinusoides avec fibres courant entre les travées hépatiques. Parfois, élargissement du système porte.

— La rate : hémossidérose considérable ; on voit des granules ou des globules ferrugineux dans le reticulum et dans les sinus, de même que dans la capsule.

— Les reins : pigment biliaire amorphe dans le tissu interstitiel, parfois cristaux d'acide urique surajoutés dans les pyramides médullaires. Dans les tubes éliminateurs, hémoglobine. Dans les tubes sécréteurs, hémossidérine et sans doute hématine. Parfois dégénérescence graisseuse.

— Le système nerveux central : cellules très jaunes dans la plupart des cas. On n'observe pas la dégénérescence dans toutes les cellules jaunes des centres nerveux, bien que dans l'hippocampe, notamment, le cytoplasme des cellules sont anormalement homogène, opaque, acidophile, avec caryorhexie importante.

Dans ces régions en voie de dégénérescence ou de nécrose, on trouve d'abondants granules graisseux. La caryolyse et la chromatolyse sont également marquées.

La gliose est plus ou moins notable.

Pour ce qui est de la substance blanche, on trouve aussi

nécrose et granulations graisseuses, mais isolées et sans structure particulière; on pourrait penser à une cause toxique.

— Les autres tissus, notamment les os, ne montrent aucune anomalie.

En résumé, sur ce type « Ictère », on peut dire que rien n'y est constant, si ce n'est la jaunisse (tout au moins des viscères), associée à une ou plusieurs autres anomalies, certes caractéristiques, mais inconstantes, comme la jaunisse des centres nerveux avec aires de nécrose dans la substance blanche, la jaunisse des pyramides médullaires du rein.

Plus accessoirement, bien que caractéristiques aussi, il faut citer la tendance à l'hémorragie et la perturbation de l'hémo-poïèse et, sur un autre plan : dans le foie, l'excès de réticuline et de graisse; dans la rate, l'hémosidérose et l'imprégnation ferrugineuse du collagène.

2) — Type « Anastarque ».

Macroscopiquement, c'est parfois un œdème généralisé, prédominant dans le tissu sous-cutané, parfois un œdème localisé seulement, par exemple, à la paroi abdominale.

Ascite, hydrothorax et hydropéricarde sont habituels, mais de minime abondance.

Pâleur des téguments, des muscles et de l'encéphale.

Pétéchies fréquentes sur la plèvre, le péricarde, la vessie, le poumon, le thymus, mais sans tendance à l'hémorragie.

La rate est augmentée de volume.

Les surrénales sont infiltrées de graisse.

Les cartilages conjugués sont inégalement augmentés.

Le placenta est épais et gros, plus pâle que normalement.

Le cordon ombilical est épais et œdématié.

Les poids maxima des organes étaient :

Foie	123	gr.
Rate	24	gr.
Cœur	15	gr.
Thymus	3,08	gr.
Placenta	1.041	gr.

Microscopiquement, on constate dans les tissus hémopoiétiques une perturbation importante : dans le foie, dans la rate et aussi dans les reins et dans les surrénales, nombreux foyers hémopoiétiques, presque entièrement érythropoiétiques. Parfois, c'est la localisation qui est anormale dans un tissu normalement hémopoiétique. Ainsi, dans la moelle osseuse, elle se fait dans des canaux cartilagineux; dans le placenta, elle se fait dans des capillaires, des villosités.

Dans la majorité des cas, cette érythropoièse des divers tissus n'apparaît pas plus mégaloblastique qu'il n'est normal à cet âge; autrement dit, il ne semble pas qu'il y ait une proportion anormalement grande de mégaloblastes par rapport aux normoblastes; en tout cas, on ne trouve pas une quantité anormale de formes jeunes par rapport aux formes évoluées.

En outre, les viscères présentent les anomalies suivantes :

— Le foie : hyper-réticulose; les fibres sont plus épaisses et plus nombreuses entre les cellules; au maximum, on aurait un aspect de fibrose avec pseudo-canalicules biliaires.

Thromboses biliaires dans les canalicules inter-cellulaires.

Hémosidérose surtout à l'entour du système porte. Les cellules de Küpffer sont chargées d'un pigment ferrugineux.

— La rate : hémosidérose importante; le collagène de la capsule et des trabécules est imprégné de fer ferrique et aussi ferreux.

— Les os : ossification enchondrale anormale; les trabécules cartilagineuses sont, en effet, plus nombreuses et plus étroites que normalement; les cellules en sont hypertrophiées. De plus, ces zones anormalement développées se continuent dans la diaphyse à une distance anormale et sont recouvertes d'une substance ostéoïde probablement due à une déficience de la fonction ostéoclastique.

Quelques sinus médullaires sont dilatés et plus ou moins comblés de matériaux amorphes semblant être des résidus de cellules sanguines.

— Les surrénales : à la partie profonde de leur cortex, cellules anormalement vacuolaires et infiltrées de graisses, graisses différentes de celles dites « de la naissance » par leurs caractères physiques et tinctoriaux.

Parfois, cellules à noyaux géants.

Pigments ferreux, ferriques et calciques mis en évidence par leurs réactions spécifiques.

A noter, la thrombose de plusieurs veines centrales.

— Le pancréas : îlots de Langerhans considérablement accrus en nombre et en dimensions, avec nombreux granules brillants, acidophiles. (Aucune mitose).

— Le placenta : stroma œdémateux et riche en cellules; les branches terminales des villosités sont élargies avec diminution corrélative des espaces intervillositaires et épaississement de l'épithélium de revêtement. Les réactions du fer et du calcium sont positives.

— Les autres tissus sont sans grandes particularités :

Le rein est riche en pigments ferrugineux.

Le myocarde est hyperplasié plus qu'hypertrophié.

Le thymus est d'aspect normal.

Les poumons sont riches en pigments ferrugineux.

A noter une infiltration générale de tous les tissus par le glycogène.

En résumé, sur ce type « Anasarque », on peut dire qu'aucun caractère n'est absolument constant ni absolument spécifique, la définition ne peut donc être fondée que sur l'existence de certains de ces caractères tout en éliminant les autres affections qui pourraient en être cause.

Seule, l'infiltration lipoidique du cortex surrénalien ne se rencontre guère que dans l'Erythroblastose. De plus, elle peut être reconnue même chez le fœtus macéré, alors que d'autres caractères ne pourraient l'être : elle est donc intéressante à cet

égard. Il faut néanmoins tenir compte, en outre, de la fréquence :

- de l'œdème et des épanchements;
- des altérations osseuses;
- de l'hémosidérose et de l'hémopoièse excessives du foie;
- de l'augmentation en nombre et en dimensions des îlots de Langerhans du pancréas;
- et, dans plusieurs cas, de l'augmentation de volume du foie, de la rate et du placenta.

On peut, de la sorte, ranger dans ce type des formes sans œdème généralisé, mais seulement localisé ou même nul, mais avec d'autres signes de la série.

3) — *Type « Anémie ».*

Macroscopiquement, le caractère le plus évident est la pâleur intense de la peau, des muscles et de tous les viscères. Parfois, légère jaunisse des conjonctives, de la peau, des poumons, des reins.

Hémorragies pétéchiiales de la plèvre.

Les viscères sont de poids normaux, sauf la rate (35 grammes).

Microscopiquement, l'étude du tissu hémopoiétique révèle la pauvreté en érythrocytes, l'hémopoièse est en effet faiblement augmentée et l'augmentation porterait plutôt sur les leucocytes.

Dans le foie, elle est localisée en petits groupes épars, surtout dans les sinusoides : il y a une prédominance d'hémocytoblastes, mais aussi des myélocytes et des leucocytes en abondance. Les érythroblastés primaires sont rares, de type normoblastique; on n'a pas trouvé de mégalo blastés et très peu de mégacaryocytes.

Dans la rate, augmentation de l'hémopoièse portant principalement sur la leucopoièse — infiltration diffuse par des promyélocytes, myélocytes, leucocytes et plusieurs groupes d'hémocytoblastés avec pro-érythroblastés de type normoblastique,

sans mégaloblastes, ni mégacaryocytes; cette infiltration oblitère les corpuscules de Malpighi.

Dans la moelle osseuse du fémur, hyperplasie évidente, surabondance d'hémocytoblastes, myélocytes et mégacaryocytes, présence de foyers de pro-érythroblastes mais aussi d'érythroblastes des types normoblastique et mégaloblastique.

Dans les reins, localisations anormales d'hémocytoblastes et de pro-érythroblastes.

Dans les ganglions mésentériques, iliaques et cervicaux, leucopoièse exagérée aussi.

En outre, les viscères présentent les anomalies suivantes :

— Le foie : hémosidérose et dégénérescence graisseuse. Le centre des lobules a un aspect hydropique. Les cellules de Küpfer sont élargies, évidentes, imprégnées de pigment ferrugineux diffus ou en mottes. Les érythrophages y sont abondants.

— La rate : hémosidérose diffuse, granulaire ou globulaire, dans les cellules du réticulum et du sinus.

— Les os : calcification anormale des trabécules cartilagineuses au niveau de la métaphyse, adjacente au cartilage conjugal.

En résumé, peu d'anomalies qui ne puissent se retrouver dans d'autres affections. Aucune de ces anomalies d'ailleurs n'est constante, si ce n'est l'anémie. La définition pourra être fondée, en outre, sur l'existence :

- d'une hémopoièse excessive,
- d'une érythroblastémie (ou d'une défection dans le développement des derniers stades des érythrocytes),
- d'une splénomégalie,
- d'une hémosidérose hépatique.

Les caractères différentiels et les caractères communs dégagés de ces études particulières vont donner une idée d'ensemble de l'Erythroblastose fœtale du point de vue anatomique.

Dans le type « Ictère »

à la différence du type « Anasarque », l'infiltration lipodique du cortex surrénalien ne se voit jamais. De plus, l'œdème manque à la naissance ou s'il se produit plus tard reste toujours léger et localisé.

à la différence du type « Anémie », la pâleur, si elle existe, reste relativement légère comparée à l'intensité de la jaunisse; on trouve presque constamment des lésions des noyaux encéphaliques.

Dans le type « Anasarque »

à la différence du type « Ictère », la jaunisse, si elle existe, est rarement généralisée et, en tout cas, reste légère, associée à l'œdème. Il n'y a jamais de lésions encéphaliques.

à la différence du type « Anémie », la mort est de règle et survient « in utero » ou dans les premières trente-six heures avec lésion du cortex surrénalien.

Dans le type « Anémie »

à la différence du type « Ictère », la jaunisse, si elle existe, reste relativement légère, comparée à l'intensité de la pâleur; pas de jaunisse nette des organes, ni hépatique, ni nucléaire, pas de nécrose de la substance blanche.

à la différence du type « Anasarque », la mort, si elle survient est toujours plus tardive. On ne trouve jamais d'infiltration lipodique du cortex surrénalien.

Mais ces caractères différentiels ne sont-ils pas surtout affaire de degrés ?

C'est ainsi, par exemple :

que la jaunisse parfois survient au cours de l'évolution, même brève, des deux autres types;

que les œdèmes et les épanchements peuvent aussi occasionnellement survenir dans l'évolution des deux autres types;

que l'anémie peut s'ajouter aux signes des deux autres types.

Au maximum, on aurait passage d'une forme à l'autre.

Il n'en reste pas moins comme caractères anatomiques communs à ces trois types :

- 1 — la splénomégalie,
- 2 — l'hémopoïèse anormale par son excessive activité dans le foie, et aussi dans les autres tissus,
- 3 — l'hémosidérose hépatique et splénique,
- 4 — la fibrose hépatique,
- 5 — l'ossification enchondrale anormale.

Les différences de « proportions » proviennent sans doute principalement des différences de sévérité de l'affection ou du moment de son incidence.

Les techniques utilisées dans cette étude ont été, outre les colorations usuelles :

- la coloration de GIENSEN pour la réticuline,
- la coloration de SCHARLACH pour les graisses,
- la coloration d'ERLICH pour le fer,
- la coloration de KOSSA pour le calcium,
- la coloration de SCHULTZ pour le cholestérol,
- avec les artifices adaptés à la nécessité : congélation pour l'étude des graisses, décalcification pour l'étude des os, etc...

CHAPITRE III

DISCUSSIONS PATHOGENIQUES

C'est sur des constatations purement anatomiques que sont fondées la plupart des hypothèses classiques. En 1940, (PÉHU et BROCHIER, in « Ictère grave du nouveau-né »), elles avaient essentiellement comme substrats :

1 — que le globule rouge n'atteint pas sa maturité, comme en témoignent le peu d'évolution de ses réactions tinctoriales d'une part, et la conservation de son noyau d'autre part;

2 — que cette anomalie entraîne des répercussions considérables et tout-à-fait singulières si l'on compare en regard les minimales répercussions cliniques de l'existence dans certains sangs, eux aussi pathologiques, de formes pourtant anormales comme les microsphérocytes, les drépanocytes ou les ovalocytes.

La question restait de savoir ce qui détermine ces deux ordres de faits et leurs inter-relations.

Pour certains, il s'agissait d'une influence maternelle intra-utérine. D'aucuns pensaient qu'elle était liée à une toxicose qui exercerait une action préjudiciable à l'hémopoïèse de l'embryon ou du fœtus.

Mais la plupart du temps, les perturbations les plus profondes chez la mère, comme l'éclampsie, les vomissements incoercibles par exemple, entraînent-elles jamais une seule altération somatique du fœtus ?

D'autres considéraient que cette affection, installée au cours de la vie intra-utérine, était en relation (ou en réaction) avec une affection maternelle plus ou moins homologue.

Mais alors, comment expliquer que les signes ne s'en manifesteront qu'après ou à l'accouchement, que les hémopathies les plus graves survenant chez la mère durant la gestation ne déterminent, pour ainsi dire, jamais de réactions fœtales comparables ?

En réalité, s'il s'agissait vraiment d'une influence intra-utérine d'origine maternelle et pathologique, on devrait observer chez les mères des réactions superposables à chaque fois qu'elle est survenue durant la gestation; or, il n'en est rien, et il semble plutôt seulement s'agir chez le fœtus d'un facteur constitutionnel, d'ordre familial vraisemblablement.

Et à l'appui de cette hypothèse, THOENES rapporte (en 1939) qu'une mère a présenté dans sa descendance d'abord trois Ictères graves familiaux puis, sur les quatre enfants vivants, trois morts, soit mort-nés, soit immédiatement après la naissance; or, ces trois enfants provenaient d'un même père qui avait aussi engendré les trois autres enfants précédemment morts d'Ictère grave familial. Et il se trouve que le seul enfant de cette femme qui ait survécu, le septième, était un fils illégitime : cette fois, tout plaiderait pour l'origine non plus maternelle, mais bien plutôt paternelle, de la maladie !

Vers la même époque (en 1939), MACKLIN a publié une analyse statistique portant surtout sur des observations de jumeaux nouveau-nés, issus de mariages consanguins (donc commodes pour l'étude génétique), chez qui les trois syndromes paraissent effectivement hérités des géniteurs. Mais, selon lui, chacun des trois serait particulier du point de vue génétique et ce seraient les allélomorphes des gènes présidant à la formation du sang fœtal qui seraient en cause : ces modifications du plasma germinatif des cellules germinales peuvent ainsi indifféremment donner lieu à l'un des trois syndromes, les enfants d'un même couple pouvant présenter chacun pour son propre compte l'un ou l'autre des ensembles cliniques. Cette conception a à la fois le mérite et le défaut de ne point préjuger du mécanisme de la maladie...

Un peu plus tard (en 1941) FINKELSTEIN, considérant qu'en effet la seule donnée sûre est que le facteur causal exerce son

action durant la vie intra-utérine et que cette action cesse à l'accouchement, comme le montre la tendance à l'amélioration spontanée; considérant, d'autre part, que s'il s'agissait d'infection ou d'intoxication, il faudrait admettre que le fœtus présenterait des degrés de sensibilité très inégaux, en arrive à la conception qu'il s'agit sans doute de différences résidant dans la « constitution » du fœtus et que l'on doit recourir à la théorie des mutations allélomorphiques d'un gène normal, influant sur l'hémopoïèse et à transmission dominante.

On pouvait donc résumer l'ensemble de ces hypothèses en affirmant :

1 — d'une part, que le trouble est très précoce et commence durant la vie intra-utérine, bien qu'il ne soit pas engendré par une maladie de la mère et que « c'est sans doute une anomalie cyto-évolutive du globule rouge ».

2 — d'autre part, que la maladie ne doit pas être considérée comme héréditaire, au sens de fatalement et fréquemment léguée par les géniteurs aux descendants, mais plutôt comme transmise selon un mode familial sévissant sur une « phratrie », le premier enfant demeurant sain.

Telle était la conclusion en 1941 (PÉHU et BROCHIER).

TROISIEME PARTIE

LES DONNÉES NOUVELLES

CHAPITRE I

LES IMPOSSIBILITES ET LES POSSIBILITES THEORIQUES

LA THEORIE ERYTHROBLASTOSIQUE.

Ces théories de l' « Erythroblastose en soi », c'est-à-dire d'une déviation fondamentale marquée :

1^o par ce retard important dans l'évolution embryologique de la fonction hémopoïétique, arrêtée au stade hépato-splénique,

2^o par l'envahissement du sang par des cellules rouges non encore parvenues au stade de maturation,

présentent certaines difficultés :

— d'abord, cliniquement, le contraste est assez surprenant entre la tolérance remarquable du fœtus « in utero » qui jusqu'au terme se développe régulièrement, qui présente dès la naissance les apparences d'un enfant parfaitement normal, puis soudain sa non-viabilité, son inaptitude en somme à la vie indépendante, déjà signalée par PFANNENSTIEL;

— ensuite, anatomiquement, l'érythroblastose considérée comme primitive, non réactionnelle à un processus anémique (soit d'origine hémorragique, soit d'origine hémolytique), force à admettre l'idée que les érythroblastes (c'est l'opinion de LEHNDORFF) pourraient avoir une signification pathologique et être témoins d'une érythropoïèse devenue atypique. Or, c'est là une atteinte aux dogmes mêmes de l'Hématologie !

— enfin, nosologiquement, même si l'on admet que plusieurs Erythroblastoses infantiles atteignant, non plus le nouveau-né, mais le grand enfant (comme l'Anémie type COOLEY, l'Erythremia splenica familiaris, l'Anémie à cellules falciformes, l'Anémie hémolytique familiale, l'Anémie pseudo-leucémique type JACKSH-LUZET) sont d'origine constitutionnelle, la proposition faite par PÉHU d'un groupement de ces faits ne paraît pas légitime *a priori* : la communauté d'anomalies du globule rouge est certaine, mais ces anomalies sont bien différentes pour soutenir le rattachement de l'Erythroblastose congénitale à cet ensemble et à ces caractères généraux, surtout du point de vue génétique.

LA THEORIE HEMOLYTIQUE.

Devant l'insuffisance des hypothèses morphologiques, certains auteurs ont suggéré qu'il devait y avoir « autre chose » qui puisse rendre compte des perturbations tout-à-fait particulières qu'apporte cette anomalie. Et, au lieu d'une maladie (constitutionnelle peut-être) de l'hémopoïèse, déniaut toute valeur spécifique aux altérations morphologiques désormais considérées comme contingentes, ils interprètent la crise érythroblastique comme la conséquence d'une crise hémolytique, d'une ampleur inaccoutumée certes, qui survient au moment de la naissance. Telle est la théorie soutenue par PARSONS, HAWKSLEY et GITTINS, et par CATHALA.

Cette érythroblastose sanguine ou viscérale n'est pas un phénomène tellement extraordinaire : l'anisocytose, la poikilocytose, la caryocytose sont l'indice non point d'une inactivité, mais au contraire d'une suractivité fonctionnelle de la moelle en réaction contre un processus d'anémie, hémorragique ou hémolytique. Or dans l'Erythroblastose congénitale, l'anémie est habituelle et la crise hémolytique constante, comme chez tout nouveau-né. De plus, la sidérose viscérale, l'hypercholémie, les thromboses biliaires sont souvent considérables et sont autant de tests d'une hémolyse. Il est donc hors de doute qu'il s'agisse

d'une hémolyse, et d'une hémolyse d'une toute particulière intensité.

Il est frappant (en opposition aux faits d'ictère grave terminé par la mort) de voir dans les cas guéris, après une érythroblastose sanguine remarquable tant par le nombre que par le polymorphisme des éléments et alors que tout laissait prévoir le pire, le retour progressif à la normale, soit spontanément, soit thérapeutiquement.

Or, l'efficacité de la thérapeutique elle-même (quelques injections de sang d'adulte) n'est-elle pas en faveur de l'hypothèse — à savoir, comme le soutient HAMPSON, qu'elle apporte un principe faisant défaut, une anti-sensibilisatrice « neutralisant » tel anticorps destructeurs de globules ou inhibiteur d'hémopoïèse ? Il ne semble pas que l'on pourrait si simplement annuler un mécanisme aussi complexe et aussi intime qu'une affection constitutionnelle par trouble fondamental de l'érythro-poïèse embryonnaire due à un processus héréditaire, chromosomal, lequel devrait par conséquent se manifester durant toute la vie du sujet.

Alors que la théorie de l' « Erythroblastose congénitale » admet l'existence d'un processus autonome complètement indépendant de l'ictère commun (dit Ictère hémolytique physiologique des nouveau-nés), la théorie de la « Maladie hémolytique du nouveau-né » avec ictère grave repousse plus ou moins absolument l'idée d'une affection autonome et interprète l'ensemble des faits en invoquant seulement les mécanismes normalement mis en jeu à la naissance, quand brusquement le nouveau-né doit adapter son sang aux conditions nouvelles qui résultent de la substitution de l'hématose pulmonaire à l'hématose placentaire.

Il resterait possible, d'ailleurs, sans recourir à des théories génétiques, d'imaginer que les enfants de certaines femmes soient prédisposés à subir plus dangereusement que d'autres la crise hémolytique de la naissance.

Il est de fait que cette théorie hémolytique est maintenant corroborée par la découverte d'un nouveau facteur sanguin, le facteur « Rhesus » qui explique la plupart de ces données et

répond aux questions primitivement posées à cette théorie hémolytique.

Elle est en marche, cette hémolyse, bien avant la naissance et elle reconnaît un mécanisme particulier, on va le voir.

CHAPITRE II

LE FACTEUR RH

On sait depuis longtemps déjà que les globules rouges d'un animal donné, mis au contact du sérum d'un animal d'espèce différente, s'agglutinent d'abord, se lysent ensuite; il s'agit là d'un phénomène général.

Mais ce phénomène d'agglutination suivie de lyse peut se produire aussi entre des globules rouges et des sérums d'animaux de la même espèce : ces sangs, bien que de même espèce, appartiennent à des « groupes » différents et incompatibles.

L'agglutination est due à une propriété particulière des globules, dite « agglutinogène », propriété qui est tantôt d'un type, tantôt d'un autre, tantôt des deux à la fois, tantôt d'aucun des deux. Mais cette agglutination ne peut se produire que si le sérum mis au contact des globules, dotés ou non d'agglutinogènes, possède lui-même des propriétés spéciales, agglutinantes vis-à-vis de tel ou tel agglutinogène, propriétés que l'on englobe sous la dénomination, d'« agglutinines ». Elles jouent, en somme, le rôle d'anticorps comme les agglutinogènes jouent celui d'antigènes.

L'étude de l'interaction de ces facteurs a conduit à diverses classifications (LANDSTEINER 1900, JANSKY 1907, MOOS 1910, DUNGERN et HIRSFELD 1910) qui servent de fondements aux principes de la transfusion sanguine.

Puis les schémas classiques — $A\beta$, $B\alpha$, $O\alpha\beta$, ABo , — ont rencontré des exceptions (GUTURIE et HUCK Bo en 1924, ROUBACHKINE $O\beta$ en 1927) vérifiées par des techniques rigoureuses, ce qui a conduit à la conception de groupes complémentaires ou

« sous-groupes » : un sérum dont l'agglutinine avait été épuisée pouvait agglutiner encore des hématies d'un groupe étranger provenant d'un sujet autre que celui qui avait servi à l'épuisement préalable, mais d'un même « groupe » : c'est donc qu'il existait à l'intérieur de ces groupes des sous-groupes.

Par ailleurs, on a pu mettre en évidence de nombreux facteurs nouveaux, distincts et absolument indépendants des précédents bien que combinés à eux : M, N, P, G, H, Q, E, dont on peut obtenir artificiellement les agglutinines en sensibilisant des animaux avec les agglutinogènes correspondants.

Ce sont assurément des facteurs accessoires en regard des quatre groupes principaux classiques; de plus, ils sont un peu particuliers car on ne peut trouver les agglutinines correspondant à ces agglutinogènes dans les sérums des individus qui ne possèdent pas ces agglutinogènes, à la différence de ce que l'on constate dans les groupes principaux : A, B, AB et O. Mais pour certains de ces facteurs, il existe des agglutinines naturelles dans le sérum de certains animaux, alors que chez l'homme il semble qu'elles n'existent pas à l'état normal ou ne pourraient y être déterminées que par sensibilisation des globules rouges correspondants.

Parmi les facteurs ainsi décrits, le facteur « Rhesus », découvert par LANDSTEINER et WIENER en 1940, mérite une toute particulière attention :

Soient des lapins sensibilisés avec des hématies de *Macacus Rhesus*; leur sérum agglutine, bien entendu, lesdites hématies de *Macacus Rhesus*, mais aussi les hématies humaines de 85 pour 100 des sujets, et cela quel que soit leur groupe sanguin principal : il existe, par conséquent, un facteur antigénique commun au sang du *Macacus Rhesus* et de 85 pour 100 des hommes. Par contre, 15 pour 100 ne sont pas agglutinés, et peuvent être, par conséquent, considérés comme « anti-Rhesus ».

En soi, ce facteur Rh est parfaitement inoffensif. Mais si le sang qui le contient est mis au contact d'un sang qui ne le contient pas, il va se produire un phénomène de sensibilisation d'abord, puis, lorsque le taux des agglutinines sera assez élevé, une agglutination suivie d'hémolyse.

LE FACTEUR Rh ET L'ERYTHROBLASTOSE CONGÉNITALE, MALADIE HÉMOLYTIQUE DU NOUVEAU-NÉ.

LÉVINE et STETSON avaient émis l'hypothèse (*J. Amer. Med. Ass.*, 1939 — 155 — 126) que les accidents transfusionnels intra-groupes constatés dans les suites de couches pouvaient résulter de la sensibilisation de la mère par un agglutino-gène fœtal d'origine paternelle.

LÉVINE, KATZIN et BURNHAM ont montré que les femmes chez lesquelles on trouve des agglutinines irrégulières donnent souvent naissance à des enfants érythroblastosiques. Ils estiment que les manifestations pathologiques de la maladie sont produites par l'action intra-utérine des iso-agglutinines maternelles sur les globules rouges du fœtus. Lorsque ces anticorps existent, ils les identifient aux agglutinines anti-Rh. La preuve la plus convaincante est apportée par la distribution du facteur Rh chez les mères et les enfants atteints d'Erythroblastose.

LÉVINE, BURNHAM, KATZIN et VOGEL étudient 153 cas d'Erythroblastose. Alors que sur l'ensemble des individus 15 % sont Rh — et 85 % Rh +, les mères des enfants érythroblastosiques sont Rh— dans 92 % des cas, l'enfant et le père sont toujours Rh +. Dans le tableau suivant, figurent côte à côte les résultats identiques apportés par BORMAN, DODD et MOLLISON, d'une part, et ceux de RACE, TAYLOR, CAPPELL et Mac FARLANE, d'autre part.

Très souvent, il a été possible de trouver des agglutinines anti-Rh dans le sérum de la mère. Les recherches ont été faites à des époques très différentes, quelquefois un an après l'accouchement (deux cas dans la statistique de LÉVINE). Les techniques utilisées n'ont certainement pas été identiques. Voici les résultats apportés par les mêmes auteurs en ce qui concerne les mères.

LÉVINE, BURHAM, KATZIN et VOGEL croient que la sensibilisation entraîne une certaine proportion d'avortements et de mort-nés. BOORMAN, DODD et MOLLISON attirent l'attention sur la présence d'agglutinines anti-Rh dans le sérum de quelques

mères dont les enfants sont atteints d'ictère. Ces ictères ont parfois une évolution clinique assez bénigne et, en l'absence d'épreuves spéciales, pourraient être catalogués Ictères physiologiques.

Pourcentage du facteur Rh chez les individus normaux et dans tous les cas d'Erythroblastose		
Rh + %	Ensemble de la population	Rh — %
86	LÉVINE et collaborateurs (1050)	14
85,15	BOORMANN et collaborateurs (1050)	15,85
<i>Dans les cas d'Erythroblastose</i>		
Mères		
8	LÉVINE et collaborateurs (153)	92
3	BOORMANN et collaborateurs (100)	97
12	RACE et collaborateurs (50)	88
Enfants atteints		
100	LÉVINE et collaborateurs (76)	0
100	BOORMAN et collaborateurs (9)	0
100	RACE et collaborateurs (16)	0

Les chiffres () indiquent le nombre d'individus sur lequel on a pu faire porter les recherches.

La destruction des globules rouges de l'enfant par l'agglutinine maternelle entraîne une anoxie partielle. Cette anoxie peut entraîner à son tour des lésions dégénératives des centres supérieurs (« Kern Icterus »).

DAVERT décrit des lésions placentaires associées et pense qu'à la suite d'une défection probable du placenta, le sang fœtal entre dans la circulation maternelle et incite à la formation d'anticorps Rh. Dans plusieurs cas, la destruction des cellules

fœtales est si étendue que le fœtus meurt « in utero ». Dans des cas plus nombreux, il semble que les anticorps soient freinés dans leur action sur les globules fœtaux (WIENER) et que la destruction des globules rouges de l'enfant ne commence qu'après la naissance. WITEBSKY, mettant en évidence la présence d'agglutinines anti-Rh dans le lait maternel, trouverait là une explication suffisante de l'apparition tardive des accidents. Dans certains cas, l'hémolyse n'est que temporaire et la guérison survient spontanément; dans d'autres, au contraire, la vie de l'enfant n'a pu être sauvée que par des transfusions répétées de sang Rh — (on en verra plus loin l'explication) qui agit par ses globules jusqu'au moment où les agglutinines anti-Rh sont complètement éliminées de l'organisme.

Agglutinines anti-Rh	Présence	Absence
LÉVINE	42	99
BOORMAN	93	4
RACE	36	6

« Aujourd'hui, il est donc admis que dans 92 % des cas où l'enfant est atteint de « Maladie hémolytique », la mère produit des agglutinines anti-Rh pendant la grossesse et c'est le passage de ces agglutinines de la circulation maternelle dans la circulation fœtale qui cause la destruction des globules rouges de l'enfant. On a fait, remarquer que les manifestations de l'Erythroblastose fœtale sont très variées. L'enfant peut présenter de l'ictère, de l'œdème ou une anémie, ou bien peut apparaître normal à la naissance et avoir un ictère ou une anémie plus tard. Beaucoup de fœtus affectés donnent des enfants morts ou des prématurés, ou des enfants ayant de l'œdème; parfois, il y a simplement de l'œdème placentaire. D'autres fois, le mort-né peut présenter une apparence normale. Dans les cas où il n'y a pas de cause évidente de la mort du fœtus, la possibilité d'une Erythroblastose doit toujours être présente à l'esprit ». (*War Memorandum* n° 9).

Il est donc évident que, dans les cas douteux, dans les cas où il est difficile de poser un diagnostic d'Erythroblastose, la présence d'agglutinines anti-Rh dans le sang maternel apportera un élément de certitude, et la constatation des caractères Rh antagonistes des parents un élément de probabilité.

Dans une série de travaux très poussées, TAYLOR, RACE, CAPPEL et Mac FARLANE ont étudié l'histoire génétique des familles où l'on trouve des enfants érythroblastosiques. Après avoir confirmé pour leur part les résultats obtenus par les autres chercheurs, ils se sont attachés à déceler le génotype du père dans les cas où l'Erythroblastose est due au facteur Rh.

Un père Rh + homozygote (Rh Rh) aura toujours des enfants Rh +, tandis qu'un père Rh + hétérozygote (Rh rh) n'a qu'une chance sur deux d'avoir un enfant Rh +; ces données génétiques seront développées plus loin en un chapitre spécial.

TAYLOR et ses collaborateurs estiment que la sensibilisation d'une femme Rh — est mieux réalisée quand chacune des grossesses est Rh +. Si la première aboutit souvent à la naissance d'un enfant apparemment indemne, c'est que le taux des *agglutinines* n'est peut être pas encore assez élevé.

Quand les grossesses successives sont chaque fois Rh +, les anticorps sont plus efficacement stimulés. C'est ce qui se produit quand le père est homozygote. Par contre, lorsqu'il est hétérozygote, une seule grossesse sur deux (statistiquement), est Rh +. Leurs études portent sur 46 pères d'enfants érythroblastosiques. Sur ce nombre, 36 sont homozygotes, alors que sur 46 hommes pris au hasard, 20 seulement sont homozygotes. L'homozygote apparaît donc comme 4 à 5 fois plus dangereux que l'hétérozygote et, s'il y a eu un enfant atteint déjà, le couple a fort peu de chances d'avoir un enfant non affecté.

On conçoit donc l'intérêt considérable qu'il y a, au point de vue pronostique, à être fixé sur le génotype paternel dans les familles affectées. Par l'étude familiale, on peut arriver à prouver qu'un père est hétérozygote s'il a déjà lui-même un enfant Rh —, ou si lui-même a un parent hétérozygote, mais cela n'est pas toujours facile.

Il faut donc recourir aux épreuves de laboratoire pour établir un pronostic, sinon un traitement. Quelques accoucheurs pensent, en effet, que dans les familles déjà atteintes, il serait indiqué d'interrompre la grossesse dès que l'enfant est reconnu certainement viable, car le développement des agglutinines est surtout à craindre près du terme; ils verraient donc là une nouvelle indication à l'opération césarienne : les épreuves de laboratoire permettent ainsi de prendre toutes dispositions en vue du traitement de la Maladie hémolytique de l'enfant, du point de vue préventif comme du point de vue curatif.

Sous l'influence du traitement par transfusion de sang Rh — on observe notamment : une chute du nombre des globules rouges après le 12^e jour, ce qui semble montrer que les propres globules rouges de l'enfant sont encore partiellement détruits. La vie de l'enfant est maintenue grâce à l'apport d'une quantité suffisante de globules rouges Rh — qui survivent 3 à 4 mois, temps suffisant pour que le processus hémolytique soit terminé.

De plus, il s'est produit des modifications temporaires des réactions Rh du sang de l'enfant qui, de positives à la naissance, sont devenues négatives après la transfusion de sang Rh —, ce qui permet d'affirmer la survie des globules transfusés et la destruction continue du sang Rh+ de l'enfant érythroblastosique.

Mais cette survie peut être prouvée différemment (MOLLISON). Les dosages d'hémoglobine et les numérations globulaires ne peuvent permettre d'arriver à des conclusions précises que lorsqu'on trouve des différences très nettes. Une méthode plus précise consiste à chercher les différences dans la survie des globules rouges en injectant des mélanges de sang Rh + et Rh — dans la circulation des enfants érythroblastosiques et en suivant le sort de ces deux qualités de globules. Ces recherches, fondées sur la méthode d'agglutination différentielle, sont longues, mais elles ont permis de confirmer l'utilisation du sang Rh — : alors que les globules rouges du sang Rh — survivent 90 jours au moins, les globules Rh + sont détruits en quelques jours.

Le mécanisme d'action de la thérapeutique par transfusion de sang Rh — est donc clair désormais.

LES TECHNIQUES D'ETUDE DU FACTEUR Rh.

1. OBTENTION DU SÉRUM-TEST ANTI-Rh.

Selon le mémoire remarquablement documenté de R. SOLAL, auquel nous empruntons ces détails de technique, *le sérum-test anti-Rh* peut être obtenu de deux sources différentes :

soit des animaux de Laboratoire (Lapin ou Cobaye en général) sensibilisés artificiellement;

soit des individus qui sont devenus sensibilisés au facteur Rh à la suite de transfusions répétées, ou des mères dont les enfants sont atteints d'Erythroblastose congénitale.

Au début de leurs recherches, LANDSTEINER et WIENER ont utilisé le Lapin, auquel ils ont préféré bientôt le Cobaye. Aujourd'hui, à leur suite, tous les chercheurs utilisent le Cobaye. C'est cet animal qui procure le sérum dit « standard ».

En voici le mode de préparation d'après LANDSTEINER et WIENER : on prélève à des Singes « *Macacus Rhesus* » 2 cc. de sang. Les globules rouges sont séparés du sérum par sédimentation ou par centrifugation et lavés deux fois avec la solution saline physiologique. Remise en suspension dans la solution saline, cette dose de globules rouges constitue la dose d'injection. On choisit des Cobayes assez gros. Les injections doivent être faites dans le péritoine tous les cinq jours. On fait au total cinq injections. Une semaine après la dernière injection, le Cobaye est saigné.

Quoique la plupart des sérums ainsi obtenus soient capables de différencier les sangs Rh + de Rh —, dans la pratique la moitié seulement de ces sérums seront utilisables.

Leur sélection est ainsi opérée : chaque sérum est préparé à trois dilutions différentes : 1/1, 1/2, 1/4. Ces trois dilutions sont éprouvées contre des suspensions globulaires connues, Rh + et Rh—. Un sérum est utilisable s'il donne des réactions négatives aux trois dilutions avec les sangs Rh— et des réactions positives avec les sangs Rh +. Les sérums jugés bons sont mélangés entre eux, préservés par l'addition de merthiolate à 1 pour 5.000 et conservés à l'état de congélation solide.

Ces sérums sont rarement utilisés purs. Leur haute teneur en anticorps entraîne souvent des réactions négatives par inhibition; WIENER conseille donc de les diluer au 1/10.

Excepté s'il est frais, le sérum animal a rarement besoin d'être inactivé par chauffage à 56° pendant 15 minutes. Par contre, les agglutinines hétérogènes doivent être absorbées avant l'usage, pendant une heure, à la température de la chambre, avec 1/10 de volume de sédiment sanguin contenant à parties égales du sang A1 et B. Les auteurs ajoutent « que ces sangs adsorbants soient Rh positif ou négatif, cela ne semble avoir que peu d'importance, les anticorps responsables de la réaction distinctive ne sont pas réellement absorbés par le sang Rh + et ont moins d'affinité pour les globules humains que pour les anticorps présents dans le sérum ».

Le sérum d'origine humaine provient soit d'individus sensibilisés au facteur Rh à la suite de transfusions répétées (individus Rh — ayant reçu du sang Rh + et ayant présenté des accidents transfusionnels intra-groupes), soit de femmes ayant mis au monde des enfants atteints d'Erythroblastose. Ces sérums humains présentent des caractéristiques spéciales. Signalons, dès à présent, qu'il en existe plusieurs variétés : l'un de ces sérums humains donne 85 % de réactions positives, par analogie avec le sérum d'origine animale on l'appelle aussi « sérum standard ». Les épreuves de laboratoire devront être menées d'abord avec ce sérum standard.

Ces sérums d'origine humaine sont plus faciles à obtenir que les sérums d'origine animale et, dans de bonnes conditions, fournissent des sérums-tests très actifs en très grande quantité. Ils sont, de plus, libres d'agglutinines hétérogènes. Ce sont eux qu'on utilise actuellement.

Par contre, il faut rappeler qu'en dehors des agglutinines anti-Rh, les sérums humains contiennent, suivant le groupe sanguin A, B, AB, O dont ils proviennent, des agglutinines anti-A et anti-B qui devront être neutralisées. La méthode d'absorption au moyen de la salive donne les meilleurs résultats. Si cette absorption n'est pas faite, le sérum sera réservé pour être utilisé contre les sangs du même groupe que le sien ou ceux du groupe O.

Le sérum doit être inactivé avant l'emploi dans un bain-marie à 56° C pendant 10 à 15 minutes. Quelques rares sérums agissent mieux dilués. TAYLOR avait même conseillé de mener la réaction avec des dilutions différentes. Cette mesure semble superflue aujourd'hui.

Il est trop tôt encore pour connaître les résultats des sensibilisations artificielles de l'individu.

2. RECHERCHE DE L'AGGLUTINOGENE Rh DES GLOBULES.

Comme on le verra, les réactions d'agglutination avec le facteur Rh sont beaucoup plus faibles et, donc, beaucoup plus difficiles à déceler qu'avec les autres agglutinogènes. On ne peut utiliser la méthode d'agglutination directe sur la plaque, il faut recourir à une technique spéciale.

Les globules sont mis en suspension dans la solution saline physiologique : une goutte de sang (0,02 cc. environ) dans 1 cc. de solution saline, la concentration finale en globules rouges étant d'environ 1 %.

Dans le fond de tout-petits tubes (de 7 mm. de diamètre), on met en contact une goutte de sérum-test standard et une goutte de cette suspension globulaire. En même temps, des globules rouges connus Rh + et Rh — sont éprouvés avec le même sérum et servent au contrôle. Dans leur portoir, les tubes sont laissés immobiles pendant 1 à 2 heures, soit à la température du laboratoire, soit à 37°. Les sérums d'origine humaine sont plus actifs à 37°, les sérums d'origine animale à la température du laboratoire. On verra que les épreuves à basse température risqueraient d'être faussées par la présence d'agglutinines irrégulières « froides » et qu'il faut, par conséquent, les proscrire.

Après une heure ou deux, le sédiment formé est examiné de préférence à la loupe. Cette réaction de LANDSTEINER-WIENER est comparable à la réaction de WEILL-FELIX : si la réaction est négative, le sédiment apparaît homogène avec un bord circulaire net; si la réaction est positive, le sédiment est granuleux avec un bord dentelé.

Après avoir noté les réactions, les tubes peuvent être très légèrement agités, les globules rouges resuspendus et une goutte de la suspension examinée au microscope. En laissant reformer le sédiment, la réaction se reproduit, car l'agglutination n'est pas suivie d'hémolyse. Cependant cette manœuvre est déconseillée par TAYLOR et RACE qui pensent qu'on pourrait ainsi faire disparaître des agglutinations faibles.

L'examen au microscope vient le plus souvent confirmer l'agglutination. Parfois pourtant, l'examen microscopique ne montre aucune agglutination malgré une réaction macroscopique positive; dans les cas douteux, WIENER donne la préférence à cette dernière. Les auteurs britanniques, avec MOLLISON, pensent que cette réaction, excessivement délicate, a besoin d'être menée avec de très grands ménagements. La centrifugation, lorsqu'elle est utilisée pour aller plus vite, ou même un choc un peu brutal, peuvent faire disparaître une réaction faiblement positive. Ils conseillent donc de mener tous les temps de la réaction avec une grande douceur et une grande lenteur; lorsque le sédiment est formé et que la lecture en a été faite, il faut resuspendre le sédiment très doucement et en reporter une partie sur une lame au moyen d'une pipette. En cas de doute, ils donnent toujours la préférence à l'examen microscopique, bien que, quelquefois, même au microscope, la réaction reste douteuse.

On peut observer aussi des formations en rouleaux qu'on évite d'ailleurs en ajoutant une goutte de solution saline au mélange suspension globulaire-sérum, ou en employant des dilutions plus élevées.

3. RECHERCHE DES AGGLUTININES ANTI-Rh DU SÉRUM.

Cette recherche s'effectue au moyen de globules rouges connus Rh — et Rh +. Bien entendu, on utilisera des globules rouges du même groupe sanguin que le sérum à tester, ou des globules rouges du groupe O. Les globules rouges sont séparés de leur sérum ou de leur plasma (si on utilise du sang citraté) par centrifugation, lavés avec la solution saline et remis en suspension à 1 %. On utilise au moins deux sangs Rh + et deux sangs Rh —.

Les tests effectués comme il a été indiqué plus haut seront faits à la température du laboratoire et à 37°.

A signaler quelques points particuliers : lorsque les sérums contenant des agglutinines anti-Rh sont éprouvés à différentes dilutions, on remarque parfois des « zones négatives ». WIENER a montré récemment que ce phénomène était dû à un « facteur inhibiteur ». La sensibilité des globules rouges Rh + varie beaucoup ; il est donc utile de sélectionner des donneurs qui réagissent bien. Enfin le taux des agglutinines anti-Rh, étant le résultat d'une sensibilisation artificielle, varie dans le sérum humain avec l'époque du prélèvement. Il n'est pas rare qu'immédiatement après une transfusion ayant déterminé des accidents hémolytiques, les agglutinines anti-Rh disparaissent pendant un temps très court et qu'on ne puisse les déceler. Cette disparition s'explique par un véritable phénomène d'adsorption in vivo provoqué par les globules rouges Rh + injectés. Puis les agglutinines réapparaissent et leur taux suit une courbe ascendante brusque, suivie d'une courbe descendante lente, et elles disparaissent enfin complètement. Après un accouchement, il peut en être de même. On a trouvé parfois des agglutinines anti-Rh longtemps après l'accouchement (plus d'un an, LÉVINE), mais on n'est pas encore fixé d'une manière bien précise sur la durée de leur persistance.

4. TEST DIRECT.

Quand on n'a pas la possibilité d'effectuer ces recherches longues et laborieuses, quand on est démuné de sérums-test et de globules rouges connus Rh + et Rh —, on peut mettre en évidence l'incompatibilité donneur-receveur par le test direct, en recherchant les phénomènes d'agglutination des globules rouges du donneur par le sérum du receveur. C'est un excellent test de compatibilité sanguine, mais son interprétation est délicate et demande une grande expérience. Si l'on veut mettre en évidence les phénomènes d'agglutination dus aux anticorps Rh, il faut s'entourer des précautions décrites plus haut et mener l'épreuve de la même manière que celle de la sédimentation, c'est-à-dire laisser le tube contenant le mélange globules-sérum

au moins 1 heure à l'étuve à 37°. Dans les cas urgents, WIENER conseille de centrifuger le mélange globules-sérum à faible vitesse (900 tours à la minute) pendant 1 minute; puis de le porter à l'étuve à 37° pendant 30 minutes. Le mélange est alors agité et l'agglutination peut apparaître sous forme de petits amas dans le sérum; elle sera toujours confirmée au microscope. WIENER pense que par cette technique, la plupart des incompatibilités peuvent être décelées.

Il n'est pas inutile d'insister dès maintenant sur les difficultés techniques, sur la minutie, la douceur et la lenteur avec lesquelles ces examens doivent être conduits. Tous les chercheurs signalent de plus les difficultés d'interprétation parfois rencontrées; seule, une longue expérience permet d'obvier à ces difficultés.

Ainsi s'exprime, en substance, le Docteur R. SOLAL dans son Mémoire.

A ces difficultés propres, il convient d'ajouter les causes générales d'erreurs qui peuvent s'introduire dans l'expérimentation sérologique la plus ordinaire.

5. CAUSES D'ERREUR.

Elles peuvent être de divers ordres (KOSSOVITCH et DUJARRIC DE LA RIVIÈRE).

1. — Agglutination non-spécifique : en règle générale, le mélange globules/sérum d'une même personne ne provoque pas d'agglutination.

Mais parfois on trouve des exceptions : auto-agglutinations pathologiques des anémies pernicieuses, des hémoglobinuries paroxystiques, des leucémies chroniques, des trypanosomiasés — et aussi de la gravidité !

Pour les hétéro-agglutinations et les iso-agglutinations des sangs, des phénomènes analogues peuvent se produire sous la seule influence du froid « Kälteagglutination »; les limites de température optimum sont comprises entre 0° et 40° (au-dessus de 40°, agglutinogènes et agglutinines sont dissociées).

2. — Pseudo-agglutination : des amas de globules (constituant un simple empilement) peuvent, à première vue en imposer pour une agglutination. En fait, dans ces amas de globules, l'agglutination vraie se traduit par l'accolement d'une partie quelconque de leur surface, tandis que l'empilement montre l'accolement dans le sens de leur diamètre.

Les sérums frais (comme les sérums anciens d'ailleurs) donnent souvent lieu à la pseudo-agglutination. On évite cet incident en utilisant des sérums dilués.

3. — Pan-agglutination : les globules rouges vieux de quelques jours peuvent être agglutinés par des sérums de tous groupes. Et si l'on mélange des globules vieux à des frais, ceux-ci à leur tour acquièrent la propriété d'être agglutinés par tous les sérums : il semble que ces faits soient en relation avec la présence de micro-organismes ou avec un produit de sécrétion de ces micro-organismes qui se forme dans le coagulum d'un sang conservé plusieurs jours ou, parfois même, quelques heures seulement.

Aussi doit-on examiner le sang au plus tôt après le prélèvement et le conserver stérilement à température convenable.

LES INTERPRETATIONS GENO-SEROLOGIQUES.

On sait depuis longtemps déjà que les caractères héréditaires sont transmis des parents aux enfants par la conjugaison du spermatozoïde et de l'ovule qui donne un œuf (ou zygote). Si ovule et spermatozoïde sont semblables, l'œuf donnera un individu de race pure (homozygote) ; si ovule et spermatozoïde sont dissemblables, l'œuf donnera un individu hybride (hétérozygote).

Le développement de cet œuf met en jeu des phénomènes de division complexes, le noyau y jouant un rôle primordial — et on a pensé que la chromatine des noyaux des cellules était le vecteur des propriétés héréditaires : il doit donc exister dans cette chromatine des particules matérielles, (les gènes) qui correspondent à ces propriétés héréditaires.

La chromatine qui, dans un noyau au repos est éparpillée sur tout le réseau nucléaire, s'organise au cours de la division en un long filament qui se fragmentera en un certain nombre de chromosomes. Ces chromosomes, qualitativement par leur forme, quantitativement par leur nombre, sont fixes et caractéristiques d'une espèce.

Or dans les divisions ordinaires des cellules du corps (somatiques), les chromosomes existent par paires dans les noyaux. Dans les cellules sexuelles (germinales), au contraire, par suite d'une « réduction chromatique », il y a moitié moins de chromosomes que dans les autres. Mais quand deux cellules germinales s'unissent, le noyau de chacune se fusionnant avec l'autre, reconstitue le nombre entier de chromosomes, par paires. Ainsi dans l'œuf un chromosome de chaque paire est-il d'origine maternelle et l'autre paternelle. Comme ils supportent les caractères héréditaires, on conçoit, selon les apports respectifs, les possibilités de constitution héréditaire des individus qui en seront issus.

Il y a lieu de distinguer la constitution foncière, stable, indépendante du milieu extérieur — c'est le génotype — de la constitution apparente, en relation variable avec les diverses circonstances des développements individuels — le phénotype. Le génotype est une conception tout abstraite, il peut donner à chaque génération plusieurs phénotypes directement accessibles, eux, à nos moyens d'investigation.

Les lois de la transmission des caractères héréditaires, lois dégagées par MENDEL de l'étude du croisement de différentes races d'une même espèce — car le croisement d'espèces différentes entraînerait trop vite la disjonction des formes hybrides — ont permis de suivre la distribution des ressemblances et des dissemblances dans la descendance de croisements.

C'est ainsi que, schématiquement et statistiquement, lorsqu'on croise deux races différant par un seul caractère, on observe les faits suivants :

A la 1^{re} génération, les « hybrides » sont tous semblables. On appelle « Dominant » le caractère seul représenté dans cette hybridation, et « dominé » (ou latent, ou récessif) l'autre carac-

tère qui aussi persiste chez l'hybride, mais n'y est pas apparent.

A la 2^e génération, résultant du croisement entre eux des hybrides de la 1^{re} génération, les hybrides ne sont plus uniformes : il y a $1/4$ de retour au type primitif.

A la 3^e génération, résultant du croisement entre eux des hybrides de la 2^e génération, les premiers (revenus au type primitif) donneront des individus identiques à eux et entre eux, les seconds (non revenus au type primitif) donneront pour un tiers d'entre eux — soit le $1/4$ du nombre total d'individus de 2^e génération — indéfiniment des individus identiques et, pour les deux autres tiers, $1/4$ d'individus du type dominé et $3/4$ du type Dominant.

Ces proportions sont constantes.

Pour ce qui est du groupe sanguin, étant un caractère constitutionnel, il doit être hérité suivant des lois déterminées : LANGER, HERKTOENS, OTTENBERG avaient remarqué, en effet, que très souvent l'enfant est du même groupe que ses parents, mais parfois aussi qu'il est d'un groupe différent.

DUNGERN et HIRSZFELD, en analysant ces faits, purent conclure :

- 1 — que les lois de MENDEL s'appliquaient;
- 2 — que les caractères A et B ne peuvent exister chez les enfants s'ils manquent chez leurs parents;
- 3 — que ces caractères A et B sont Dominants, leur absence (groupe O) pouvant être considérée comme récessive.

Les sous-groupes A¹ et A² se sont révélés également de nature héréditaire; de même les types sérologiques M et N, avec cette différence pourtant que ce sont des gènes indépendants : hérédité à deux gènes sans Dominance, ni récessivité permettant ainsi de savoir directement le génotype; M et N constituent ainsi un couple simple, monohybride et sont l'un des meilleurs exemples de l'hérédité mendélienne dans l'espèce humaine.

De ces études résulte avant tout la certitude d'une com-

plète indépendance héréditaire des groupes A, B et O vis-à-vis des facteurs M et N.

Divers mécanismes ont été invoqués concernant la transmission de cette hérédité, notamment par DUNGERN et HIRSZFELD, par BERNSTEIN, par FURUHATA, grâce auxquels on peut prévoir avec un degré de probabilité considérable la répartition (possibilités et impossibilités) des groupes sanguins dans une famille où les groupes des parents sont connus.

La question se posait de savoir s'il en allait de même pour le facteur Rh ? il se trouve que le facteur Rh est transmis aussi suivant ces lois mendéliennes...

1. *Transmission du facteur Rh.*

LANDSTEINER et WIENER ont d'abord pensé que la transmission s'opérait au moyen de deux gènes allélomorphes, Rh et rh, Rh étant Dominant sur rh qui est récessif. Quoique les travaux de WIENER et ceux de TAYLOR et RACE aient amené à modifier cette conception, voici schématiquement comment elle se présentait :

un individu Rh + peut résulter de deux génotypes,
Rh Rh (homozygote),
ou Rh rh (hétérozygote).

Par contre, un individu Rh — ne peut être qu'homozygote et n'a qu'un génotype : rh rh. Lorsque deux individus s'unissent, leur descendance dépend de leurs caractères homozygotes ou hétérozygotes.

1^{re} *combinaison :*

père = Rh + homozygote (Rh Rh)
mère = Rh — homozygote (rh rh).

Génotypes des parents : Rh Rh, rh rh.

Génotypes des enfants : Rh rh, Rh rh, Rh rh, Rh rh.

Phénotype des enfants : tous Rh — hétérozygote, puisque Rh est Dominant sur rh.

2^e combinaison :

père = Rh + hétérozygote (Rh rh)

mère = Rh — homozygote (rh rh).

Génotypes des parents : Rh rh, rh rh.

Génotypes des enfants : Rh rh, Rh rh, rh rh, rh rh.

Phénotypes des enfants : un enfant sur deux est Rh + hétérozygote, l'autre rh —.

3^e combinaison :

père = Rh + hétérozygote (Rh rh)

mère = Rh + hétérozygote (Rh rh)

Génotypes des parents : Rh rh, Rh rh.

Génotypes des enfants : Rh Rh, Rh rh, rh Rh, rh rh.

Phénotype des enfants : un enfant Rh + homozygote, deux Rh+ hétérozygote et un Rh —.

Ce schéma est simple, la réalité est beaucoup plus complexe; il existe, en effet, différentes « variétés » génétiques du facteur Rh.

2. Variétés du facteur Rh.

Après la découverte du facteur Rh, WIENER a découvert une agglutinine appelée anti-Rh¹ qui ne donnait que 70 % de réactions positives. Les globules rouges qui réagissent avec le sérum contenant cette agglutinine ont été dénommés Rh¹. Il y a donc des globules rouges qui donnent des réactions positives avec le sérum standard et des réactions négatives avec le sérum anti-Rh¹, ce sont les Rh².

Puis on a décrit (WIENER, d'une part, RACE, TAYLOR, BOORMAN et DOBB, d'autre part) un sérum anti-Rh² qui donne 30 % de réactions positives. Par ailleurs, RACE et TAYLOR ont décelé une agglutinine St dans le sérum d'une femme Rh + dont l'enfant était atteint d'Erythroblastose, agglutinine qui donne 80 % de réactions positives avec des sangs pris au hasard, 100 % de réactions positives avec tous les sangs Rh —, tous les sangs Rh+ hétérozygotes et 50 % avec les sangs Rh+ homozygotes.

Un tel sérum qui permet de déceler le génotype de 80 % des individus est d'un intérêt pratique considérable.

On a donc été amené à admettre plusieurs variétés de facteurs Rh qui seraient transmis non plus par le moyen de deux gènes originaux : Rh et rh, mais de trois : Rh¹, Rh², rh donnant six principaux génotypes : Rh¹ Rh¹; Rh¹ Rh²; Rh² Rh²; Rh¹ rh; Rh² rh; rh rh. Le sérum St, déjà nommé, agglutine tous ces sangs, sauf ceux de génotype Rh¹ Rh¹.

On dispose donc de quatre sérums :

- le sérum anti-Rh standard,
- le sérum anti Rh¹,
- le sérum anti-Rh²,
- le sérum St,

qui donnent des réactions différentes avec les trois antigènes et leurs six génotypes.

Mais, de plus, à côté des alléomorphes courants Rh¹, Rh², rh, on en a trouvé de plus rares Rh', Rh'', RhO, Rhy; avec 7 alléomorphes on arrive à vingt-huit génotypes.

Mais pratiquement, les différents sérums anti-Rh peuvent être classés en deux groupes :

1 — Ceux qui n'agglutinent pas les globules rouges dénommés Rh—.

2 — Ceux qui agglutinent tous les globules rouges Rh— et un certain pourcentage de globules rouges Rh+.

Du premier groupe, qui n'agglutine pas les globules rouges dénommés Rh—, on connaît actuellement cinq sérums : les phénomènes d'agglutination observés avec les Rh+ s'expliquent par le fait que trois d'entre ces sérums contiennent chacun une agglutinine simple, les deux autres un mélange de deux agglutinines. On ne peut, pour déceler les différents antigènes, disposer d'un sérum unique; par conséquent, le mélange des sérums est contre-indiqué.

Mais les sangs non agglutinés par le sérum standard anti-Rh, c'est-à-dire apparaissant comme étant Rh —, doivent être, de plus, examinés avec des sérums contenant rho¹ et rho² sans quoi certains pourraient être considérés à tort comme Rh —.

Du second groupe, qui agglutine tous les Rh — et un certain pourcentage de Rh¹, on connaît actuellement le sérum anti-Rh de LÉVINE et le sérum St de RACE et TAYLOR.

Le tableau suivant résume les réactions entre les agglutinogènes et les anti-sérums :

Agglutinogènes	Fréquence %	Anti-sérums					
		Rh	Rh1	Rh2	St	Rh'	Rh''
Rh1	43	+	+	—	—	+	+
Rh2	16	+	—	+	+	+	+
Rho	1	+	—	—	+	+	+
Rh'	1	—	+	—	—	+	—
Rh''	1	—	—	+	+	—	+
rh	36	—	—	—	+	—	—

On voit donc que, pour effectuer la détermination des génotypes, les quatre premiers antisérums sont nécessaires, les deux derniers anti-Rh' et anti-Rh'' sont contingents. Par contre, dans les problèmes de groupements sanguins, l'antisérum Rh' est actuellement indispensable, on l'a vu plus haut.

Il faut signaler que cette nomenclature empruntée à des publications de TAYLOR et RACE n'est pas admise à l'unanimité; WIENER et ses collaborateurs ont, en effet, proposé une classification différente.

Récemment en effet, RACE a rapporté le fait suivant : le sérum standard anti-Rh agglutine les globules rouges des génotypes Rh² Rh² ou Rh² rh, alors que le sérum anti-Rh est sans effet sur eux. Si l'on met des globules rouges Rh² dans un mélange de deux sérums anti-Rh et anti-Rh¹, l'agglutination prévue ne se produit pas. De plus, si ces globules rouges Rh² sont mis en contact pendant quelques minutes avec le sérum anti-Rh¹ — qui ne produit pas d'agglutination — et ensuite séparés du sérum et lavés avec la solution saline physiologique, ils ne sont plus capables d'être agglutinés par le sérum standard anti-Rh.

Pour expliquer ces faits, RACE, faisant sienne l'hypothèse de FISHER, pense que « chaque série est associée à trois alléomorphes » et que c'est l'un de ces antigènes, toujours le même, qui est bloqué par le sérum anti-Rh; l'immobilisation de cet antigène a pu être démontrée aussi dans des globules rouges Rh, et RACE considère « ce facteur immobilisant comme l'anticorps du facteur standard anti-Rh qui peut se continuer avec l'antigène approprié mais est défaillant, car le second stade de la réaction antigène-anticorps (d'agglutination) n'apparaît pas »; d'où le nom qu'il lui donne d'anticorps « incomplet ».

Ce même phénomène est aussi décrit par WIENER vers la même époque. Ainsi s'expliquent maintenant les raisons pour lesquelles il est parfois impossible de déceler les agglutinations anti-Rh chez certaines femmes Rh — dont les enfants sont atteints d'Erythroblastose.

On peut dégager de ces faits quelques points importants :

1 — Dans la transmission héréditaire du facteur Rh, il n'est plus certain que les gènes Rh soient Dominants sur rh puisque, selon MOLLISON, « les sangs dont les génotypes sont Rh¹ rh sont agglutinés par le sérum St ».

2 — Il est évident que les individus Rh + peuvent être sensibilisés par des sangs Rh — appartenant simplement à un sous-type différent.

3 — Il est probable, selon LOUTIT, « que ces anticorps réagissent avec les antigènes partiels de ces gènes »...

« Quoique le démembrement du facteur Rh ne soit pas encore complet, un énorme pas a été fait en augmentant les types identifiables de sangs humains. De plus, les résultats paraissent indiquer que les gènes sont localisés sur une paire de chromosomes différents de celle des gènes A, B, O qui, de leur côté, sont situés autrement que M et N. Sur 24 paires de chromosomes, il y a donc 4 paires (y compris celle des chromosomes sexuels) pour l'enchaînement des études en génétique humaine ».

CHAPITRE III

CRITIQUE

« Pour si poussées et si précises que soient ces recherches, pour si séduisantes que soient les déductions qui en ont été tirées, il n'en est pas moins vrai qu'il reste encore bien des points à éclaircir ».

Selon JAVERT, le pourcentage des cas d'Erythroblastose, quelle qu'en soit la forme, est de 1 sur 438 naissances. Or, le pourcentage des unions mère Rh — et père Rh — est d'environ 12 %, d'après WIENER; dans 1 grossesse sur 10 environ, la mère est un Rh— et l'enfant Rh+.

Certes, et l'on a insisté sur ce point, les pères Rh — hétérozygotes n'ont que la moitié de leur descendance qui risque d'être affectée. Mais même quand le père est homozygote, quoique tous les enfants soient Rh —, un ou plusieurs d'entre eux peuvent être épargnés.

A cela, on objecte que toutes les mères Rh — ne sont pas capables de produire des iso-anticorps; il est nécessaire, dit-on, qu'elles subissent un « stimulus » sensibilisant élevé.

Puisque ce processus de sensibilisation est admis et que le facteur Rh en est responsable, pourquoi donc les agglutinogènes A et B ne sont-ils pas responsables eux aussi de la maladie hémolytique, alors qu'ils sont de bien meilleurs antigènes que le facteur Rh ? Quoique cette hypothèse ne soit pas à rejeter, on le verra plus loin, la présence de substances spécifiques A et B dans le liquide amniotique et dans les sécrétions du fœtus peut servir de protection contre les anticorps maternels anti-A et anti-B.

On a cru que le facteur Rh était limité aux globules rouges et que, dans ces conditions, le mécanisme protecteur ne pouvait pas jouer. En réalité, comme viennent de le montrer BOORMAN et DODD, le facteur Rh existe dans les tissus de l'organisme et l'on peut l'y déceler sous la forme alcoosoluble. Ces auteurs émettent l'hypothèse, il est vrai, que la neutralisation des agglutinines maternelles par les substances spécifiques ne peut avoir lieu que si ces dernières sont présentes dans les liquides de sécrétion (donc à l'état hydrosoluble).

De nombreux enfants atteints d'Erythroblastose naissent vivants, ou l'anémie ne se développe que par la suite. Il est difficile d'admettre que les manifestations cliniques ne commencent qu'après la naissance, alors que les agglutinines sont présentes bien longtemps avant. WITEBSKY pense avoir trouvé une explication après avoir mis en évidence la présence d'agglutinines anti-Rh dans le lait maternel : après la naissance, l'enfant absorberait donc des agglutinines actives.

Il est également intéressant de se demander pourquoi l'on ne trouve pas toujours d'agglutinines anti-Rh dans le sérum des mères d'érythroblastosiques. A cela, on peut fournir plusieurs réponses : souvent les recherches ont été faites longtemps après l'accouchement (plusieurs mois) et quoiqu'il ait été possible de les y déceler plus d'un an après (deux cas de LÉVINE), il est certain que le taux de ces agglutinines varie avec le temps pour disparaître complètement de la circulation après une période sur la durée de laquelle on n'est pas encore fixé. D'autres recherches sont donc nécessaires et devront débiter aussitôt après l'accouchement, et être répétées à des intervalles réguliers. D'autre part, en comparant les résultats publiés par les auteurs britanniques et par les auteurs américains, on ne peut pas ne pas être surpris. En effet, BOORMAN et ses collaborateurs trouvent des agglutinines anti-Rh 93 fois sur 97, TAYLOR et ses collaborateurs 38 fois sur 44, LÉVINE 42 fois seulement sur 151. Il y a certainement une influence très nette de la technique employée. On peut prévoir que l'amélioration de la technique permettra de déceler des agglutinines anti-Rh là où l'on n'en trouvait pas.

Enfin, il a été signalé que RACE et WIENER ont trouvé dans quelques sérums un facteur « immobilisant » qui s'associe avec l'antigène Rh sans produire d'agglutination. Que sait-on d'autre sur ce facteur inhibiteur ?

Il y a un dernier point très important à discuter aussi. Si dans 92 % des cas d'Erythroblastose on a pu mettre en évidence le facteur Rh, il reste 8 % des cas environ où père et mère sont Rh +.

On a pensé que la sensibilisation pouvait être due aux autres facteurs agglutinogènes A, B, O ou M. Tous les auteurs ont accepté cette hypothèse. BOORMAN, DODD et MOLLISON montrent que dans les quatre cas où ils n'ont pas pu mettre en évidence des agglutinines anti-Rh, il y avait des différences entre les groupes (par exemple mère du groupe O et fœtus du groupe A). RACE et TAYLOR et leurs collaborateurs montrent que dans un cas d'Erythroblastose où le facteur Rh était d'ailleurs en cause, ils ont pu mettre dans le sérum maternel, non seulement une agglutinine Rh, mais aussi une agglutinine X¹. La mère était A² B Rh— et l'enfant A¹ Rh+, agglutinine Rh et agglutinine X¹ dont le titre était 256. Dans ce cas, les auteurs pensent que l'hémolyse résultait des deux agglutinines. Dans une étude très documentée, LÉVINE, après avoir montré la possibilité théorique de ce mécanisme, apporte une série de statistiques impressionnantes.

« La sensibilisation par les facteurs agglutinogènes A et B pourrait être responsable d'un certain nombre d'avortements et de mort-nés. Il y aurait donc une véritable sélection qui, en s'opérant, maintiendrait intact le pourcentage de ces facteurs agglutinogènes ».

Ainsi s'exprime R. SOLAL dans son Mémoire.

OBSERVATION

L'observation suivante recueillie dans le Service du Docteur TZANCK, au Centre National de Recherches Hématologiques, et transcrite ici avec son autorisation, illustrera les théories nouvelles exposées dans cette Thèse.

Il s'agit de la famille Fl... (7-VIII-45) dont voici l'histoire :

Sont nés successivement :

I. — En 1932 : un garçon, qui est vivant.

II. — En 1934 : une fille, actuellement bien portante, mais qui a présenté à la naissance une anémie et un ictère et a été traitée par injection intra-fœssière de sang maternel (Dr. de HERRIPONT, de Tourcoing).

III. — En 1937 : une fille qui n'a vécu que 15 jours.

IV. — En 1938, le 30 mai : un garçon pesant 2.950 gr. présentant un ictère congénital : le foie atteignait la ligne ombilicale, la rate débordait les côtes de deux travers de doigt. La température rectale était de 36°5.

Le 2 juin, l'enfant est décédé.

L'examen du liquide céphalo-rachidien était « négatif », y compris le Wassermann.

L'autopsie a été faite : histologiquement, on a trouvé un foie encore hémopoïétique avec surcharge discrète, mais non hérédo-syphilitique.

La formule sanguine quantitative et qualitative n'a pu être faite en raison du peu de survie.

V. — En 1941, le 17 mai : un garçon pesant 3.500 gr. La durée du travail a été de 3 heures. Le liquide était normal, le placenta aussi, le cordon était gros.

L'enfant a présenté un début d'ictère le soir même de sa naissance.

Le 18 mai, l'ictère est devenu sérieux.

Ces deux premiers jours, on lui a fait en injection du plasma de Quinton.

Le 19 mai, l'enfant refusait de boire, restait apathique, sans pleurer. Ses urines étaient de couleur rouge saumoné.

Le 20 mai, l'ictère était devenu bronzé, les urines jaune foncé avec un liseré de sang. L'enfant geignait, les yeux fermés (durant cinq jours) : au matin, les yeux roulaient sous l'orbite de façon impressionnante.

Traitement : transfusion intra-sinusienne (sinus longitudinal supérieur) de 10 cc. de sang maternel.

En injections : antéhypophyse, insuline et sucré, Hépatrol, puis extrait splénique.

En ingestion : Tréphonyl, Hépatrol (quelques gouttes dans une cuillère à café).

Chaque soir, alternativement, extrait splénique, antéhypophyse.

Du 1^{er} juin au 1^{er} juillet, tous les deux jours, glucose et insuline, alternés avec hypophyse et extrait splénique.

Du 4 au 20 août, deux fois par semaine, plasma de Quinton et, tous les deux jours, extrait perthymique.

Simultanément, traitement par Gambéol en suppositoires d'abord, en frictions ensuite.

Injections sous-cutanées de sang :

26 mai	10 cc.
30 mai	8 cc.
3 juin	10 cc.
6 juin	10 cc.
13 juin	12 cc.
24 juin	12 cc.
21 juillet	12 cc.
25 juillet	20 cc.
4 août	20 cc.

De temps en temps, ingestions d'Hépatrol, Tréphonyl, Panvita.
(Dr. FAVREAU, de Lille).

VI. — En 1943 : un garçon mort-né, 15 jours ayant terme (anasarque avec érythroblastose).

Cliniquement, de toute évidence, on est là en présence d'une affection familiale de la série Erythroblastosique.

L'Ictère accompagné d'Anémie en 1934.

Le décès de cause inconnue, mais soupçonnable en 1937.

L'Ictère congénital grave en 1938.

L'ictère dès le soir de la naissance en 1941.

L'Anasarque en 1943.

Les trois formes y sont donc.

Le laboratoire les relie mieux encore : étudiés du point de vue du facteur Rh, les sangs ont donné les résultats suivants :

la mère est A Rh —

le père est A Rh +

le garçon né en 1932 A Rh +

la fille née en 1934 A Rh +

Le sérum de la mère contient des agglutinines anti-Rh qui agglutinent les sangs du père et des enfants et qui agglutinent tous les sangs Rh + quels que soient leurs groupes. Cette agglutination est active jusqu'aux taux de dilution de 1/4.

On a, par ce résultat, l'explication de la « Maladie hémolytique » qui sévit dans cette famille.

CONCLUSION

On a vu comment la triade clinique des classiques :

- Ictère grave congénital,
- Anémie grave du nouveau-né,
- Anasarque fœto-placentaire,

a été progressivement unifiée sous la dénomination hématologique d' « Erythroblastose congénitale », l'érythroblastose, tant sanguine que tissulaire, devenant en quelque sorte la commune mesure de ces trois formes.

Après de nombreuses discussions, on en était arrivé récemment à la notion que cette commune érythroblastose pouvait être considérée comme un processus réactionnel — somme toute assez banal — à une hémolyse, insolite par son intensité et surtout par sa nature puisqu'elle est pré-natale : « l'Erythroblastose congénitale » était donc une « Maladie hémolytique du nouveau-né ».

On peut maintenant grâce à la découverte-princeps, de LANDSTEINER et de ses collaborateurs, assigner à cette hémolyse une cause précise, à savoir un antagonisme du couple « père-mère » vis-à-vis du facteur sanguin Rh qui, se transmettant au fœtus ou non — selon les lois de la génétique — échoit ou non au couple « fœtus-mère ».

Dans le cas où cet antagonisme est hérité, il se produit successivement :

- 1 — une sensibilisation du sérum maternel aux globules fœtaux jouant le rôle d'antigène;
- 2 — Une agglutination suivie de lyse des globules fœtaux par le sérum maternel jouant le rôle d'anticorps;
- 3 — une érythroblastose fœtale en réponse à cette hémolyse.

Ces phénomènes successivement réactionnels s'enchaînent donc parfaitement et s'intègrent tout-à-fait dans le cadre général de la biologie humorale.

Ce que l'on comprend moins bien, ce sont les réactions histologiques des viscères, comme :

les aires de nécrose et de dégénérescence graisseuse du foie;

les aires de nécrose et de « jaunisse » de l'encéphale;

l'infiltration lipoïdique du cortex surrénalien;

les modifications tinctoriales des îlots langerhansiens du pancréas,

réactions qui diffèrent assez — du moins quantitativement — d'une forme clinique à une autre, on l'a vu.

N'y aurait-il pas lieu, après avoir réalisé l'unification du point de vue humoral des trois formes cliniques, d'en entreprendre maintenant la dissociation du point de vue tissulaire ? Il faut peut-être, plus simplement, considérer que si le facteur Rh est humoral, il est également tissulaire; et les altérations histologiques des viscères pourraient ainsi s'expliquer comme l'effet de l'action d'anticorps Rh du sang sur le facteur Rh des cellules viscérales : il n'y a, en effet, aucune différence qualitative foncière entre les diverses altérations ci-dessus signalées.

*
**

Un certain nombre de problèmes, certes plus théoriques que pratiques, restent encore en suspens :

1 — Pour qu'il y ait « Erythroblastose congénitale », l'antagonisme ci-dessus décrit est-il nécessaire ? Ne peut-on envisager, comme les classiques, d'autres causes : causes infectieuses, causes toxiques, causes tumorales ?

Mais alors, il ne s'agirait plus de l' « Erythroblastose congénitale » au sens où on l'entend maintenant de « Maladie hémolytique du nouveau-né ».

Tout au plus, peut-on alors se demander si cette hémolyse est nécessairement liée à un antagonisme fœto-maternel vis-à-vis du seul facteur Rh ? Il se trouve, en effet, que certaines observations dignes de foi n'ont pas montré cette dualité entre mère et fœtus — mises à part, bien entendu, les réactions inter-

groupes ou même intra-groupes déjà connues; néanmoins, on retrouve toujours un certain pouvoir agglutinant (pour le moins) du sérum maternel sur les globules fœtaux : il s'agirait là sans doute de facteurs voisins du Rh, ou seulement de sous-facteurs plus ou moins exceptionnels, mais probablement aussi transmissibles; sans doute, à l'inverse, peut-on encore invoquer l'existence de facteurs d'inhibition dont la nature et la modalité d'action ne sont pas encore bien précisées.

2 — Puisque la définition même de l'affection exclut désormais toute autre origine, l'antagonisme hématologique mère-fœtus est-il suffisant pour déterminer à lui seul la maladie ?

On a, en effet, souligné que l'affection apparaissait seulement dans un certain nombre de cas d'antagonisme mère-fœtus et non dans d'autres. Peut-être faut-il invoquer un facteur à considérer maintenant non plus comme déterminant mais seulement comme favorisant, la Syphilis ? Les associations Erythroblastose-Syphilis congénitales ont été assez souvent rapportées dans les observations classiques. On peut penser que cette Syphilis congénitale agirait par l'augmentation de perméabilité du placenta au facteur antigénique à l'aller, et aux anticorps au retour. C'est ainsi que GILMOUR interprète l'augmentation de fréquence de la maladie chez les syphilitiques. Et chez les non-syphilitiques ?

En réalité, il semble plutôt s'agir d'un phénomène bien plus général : la différence individuelle de sensibilité ou de réactivité du sang maternel aux globules fœtaux antagonistes.

De tout cela résulte finalement que si l'antagonisme mère-fœtus est nécessaire, par définition, pour déterminer l'affection, il ne serait pas suffisant.

Même si ce côté de la question est pour le moment encore en suspens, il n'en reste pas moins qu'un considérable problème de Biologie a été résolu sous le triple aspect clinique, pathogénique et génétique grâce à cette découverte du facteur sanguin

Rh qui, simple « hypothèse de travail » au début, est devenu la clé d'interprétation des maladies hémolytiques du nouveau-né avec érythroblastose congénitale.

Laboratoire de Recherches Hématologiques
du Centre National de Transfusion
Paris 1945

Vu, le Doyen :
BAUDOUIN

Vu, le Président de Thèse :
SOLAL

Vu et Permis d'Imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris :
G. ROUSSY

RÉFÉRENCES

I. — ICTERE

- AKERREN (Y.) (1932). — *Acta Paediatr., Stockh.*, 45, 142.
- ALBRIGHT (F.), SCOVILLE (B.) and SULKOWITCH (H.-W.) (1938). — *Endocrinology*, 22, 411.
- ALTITZOGLOU (J.) (1933). — *Z. Heilk.*, 58, 329.
- BENEKE (R.) (1907). — *Münch. med. Wschr.*, 54, 2023.
— (1912). — *Ibid.*, 59, 387.
- BERNHEIM-KARRER (J.) (1936). — *Z. Kinderheilk.*, 58, 105.
- BIEHOND (A.) and VAN CREVELD (S.) (1937). — *Arch. Dis. Child.*, 12, 173.
- BOEHNCKE (H.) (1938). — *Z. Kinderheilk.*, 60, 666.
- BOSSERT (O.) (1916). — *Mschr. Kinderheilk.*, 14, 174.
- BRAID (F.) (1932). — *Arch. Dis. Child.*, 7, 313.
— (1939). — *Ibid.*, 15, 181.
- BRAID (F.) and EBBS (J.-H.) (1937). — *Ibid.*, 12, 389.
- BROWNE (F.-J.) (1924). — *Med. Res. Council, Special Report series*, n° 86, p. 65.
- BUCHAN (A.-H.) and COMRIE (J.-D.) (1909). — *J. Parts Bact.*, 13, 398.
- BURGHARD (E.) and SCHLEUSSING (G.) (1933). — *Klin. Wschr.*, 12, 1526.
- CAPON (N.-B.) (1922). — *J. Obst. Gynaec.*, 29, 293.
- CRANDALL (L.-A.) and WEIL (A.) (1933). — *Arch. Neurol. Psychiat.*, Chicago, 29, 1066.
- CRUICKSHANK (J.-N.) and MILLER (M.-J.) (1924). — *Med. Res. Council, Special Report Series*, n° 86, p. 33.
- CURTISS (C.-C.) (1934). — *Arch. Pediatr.*, 51, 396.
- DAM (H.), TAGE-HANSEN (E.) and PLUM (P.) (1939). — *The Lancet*, 2, 1157.
- DIAMOND (L.-K.), BLACKFAN (K.-D.) and BATTY (J.-M.) (1932). — *J. Pediat.*, 1, 269.

- ELLIS (R.-W.-B.) (1932). — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 31, 767.
- ESCH (P.) (1908). — *Zbl. Gynäk.*, 32, 969.
- FERGUSON (J.-A.) (1931). — *Amer. J. Path.*, 7, 277.
- FITZ GERALD (G.-M.), (GREENFIELD (J.-G.) and KOUNINE (B.) (1939). — *Brain*, 62, 292.
- FORDYCE (A.-D.) and Mc AFEE (W.-G.) (1924). — *The Lancet*, 2, 1151.
- VON GIERKE (E.) (1921). — *Verh. Dtsch. path. Ges.*, 18, 322.
- (1930). — *Virchows Arch.*, 275, 330.
- GREENWALD (A.-M.) and MESSER (W.) (1927). — *Amer. J. Med. Sc.*, 174, 793.
- HANNAU (F.) (1924-5). — *Mschr. Kinderheilk.*, 29, 54.
- HART (A.-P.) (1925). — *Canad. Med. Ass.*, 5, 15, 1008.
- HART (C.) (1917). — *Berl. Klin. Wschr.*, 54, 71.
- HAWKSLEY (J.-C.) and LIGHTWOOD (R.) (1934). — *Quart. J. Med.*, 3, 155.
- HELLMAN (L.-M.) and HERTIG (A.-T.) (1938). — *Amer. J. Path.*, 14, 111.
- HEWER (G.) (1928). — *Z. Geburtsh. Gynäk.*, 94, 150.
- HILGENBERG (F.) (1925). — *Mschr. Geburtsh. Gynäk.*, 70, 261.
- HOFFMANN (W.) und HAUSMANN (M.) (1926). — *Mschr. Kinderheilk.*, 33, 193.
- KLEINSCHMIDT (H.) (1930). — *Klin. Wschr.*, 9, 1951.
- KLEMPERER (P.) (1924). — *Amer. J. Dis. Childh.*, 28, 212.
- LANGE (C. DE) (1916). — *Mschr. Kinderheilk.*, 14, 351.
- (1924). — *Acta Paediatr.*, Stockh., 4, 60.
- (1926). — *Jb. Kinderheilk.*, 114, 15.
- (1934). — *Ibid.*, 142, 255.
- (1936). — *Rev. fran. Pédiat.*, 12, 793.
- LANGE (DE) und ARENTZENIUS (A.-K.-W.) (1929). — *Ib. Kinderheilk.*, 129, 1.
- LIGHTWOOD (R.) (1938). — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 31, 559.
- Mc CLURE (1931). — *Z. Kinderheilk.*, 51, 86.
- Mc CUNE (D.-J.) and BRUCH (H.) (1937). — *Amer. J. Dis. Child.*, 54, 806.
- Mc GIBBON (J.) (1912). — *Trans. Obstet. Soc. Edimb.*, 38, 285.
- MILLER (H.-C.) (1938). — *Yale J. Biol. Med.*, 11, 363.

- MONFORT (J.-A.) and BRANCAYD (G.-J.) (1935). — *Arch. Ped.*, 52, 431.
- MONTLAUR (J.-A.) et LEVY (P.-P.) (1937). — *Bull. Soc. Pédiatr.*, Paris, 35, 598.
- NASON (E.-N.) (1910). — *Brit. Med. J.*, 1, 989.
- ORTH (J.) (1875). — *Virchows Arch.*, 63, 147.
- PALM (H.) (1919). — *Möchr. Geburtsh. Gynäk.*, 49, 264.
- PARSONS (L.-G.), HAWKSLEY (J.-C.) and GIFFINS (R.) (1933). — *Arch. Dis. Childh.*, 8, 159.
- PÉHU, TRILLAT, NOEL et MOISESCO (1934). — *Rev. Franç. de Pédi.*, 10, 4.
- PÉHU, BROCHIER et WANG (1935). — *Ibid.*, 11, 3.
- PÉHU, TRILLAT et NOEL (1936). — *Ibid.*, 12, 1.
- PÉHU et BROCHIER (1940). — « Ictère grave du nouveau-né ».
- PFALZER (B.) (1915). — *Z. Geburtsh. Gynäk.*, 86, 685.
- PFANNENSTIEL (J.) (1908). — *Münch. Med. Wschr.*, 55, 2169.
- PLAUT (A.) (1927). — *Arch. Path. Lab. Med.*, 4, 137.
- POTTER (E.-L.), SECKEL (H.-P.-G.) and STRYKER (W.-A.) (1941). — *Ibid.*, 31, 467.
- RHAMY (B.-A.) (1938). — *Amer. J. Clin. Path.*, 8, 567.
- RITCHIE (J.) (1912). — « In discussion on M. GIBBON's paper ».
- ROLLESTON (H.-D.) (1910). — *Brit. Med. J.*, 1, 864.
- ROSENBAUM (H.-A.) (1928). — *Arch. Pediat.*, 45, 621.
- ST KRAMSTYK (1931). — *Z. Kinderheilk.*, 51, 273.
- SCHMINKE (A.) (1923). — *Verh. Dtsch. Path. Ges.*, 19, 173.
- SCHMORL (G.) (1904). — *Ibid.*, 15, 109.
- SEULEN (J.-A.) (1835). — *Neue Z. Geburtsh.*, 2, 17.
- SMITH (G.-F.) (1902). — *The Lancet*, 2, 152.
- SOBEL (S.-P.) and ZUCKER (J.-M.) (1940). — *J. Pediat.*, 16, 445.
- THORLING (I.) (1922). — *Uppsala Läk Fören Förh.*, 28, 9.
- TOW (A.) (1938). — *Arch. Ped.*, 55, 745.
- TYLECOTE (F.-F.) (1913). — *Med. Chron.*, 58, 465.

- WEINBERG (A.) and ROCKAWAY (F.) (1939). — *Amer. J. Obst. Gynec.*, 37, 480.
- WEBSTER (R.) (1938). — *Med. J. Austr.*, 2, 246.
- WOLFE (S.-A.) et NEIGUS (I.) (1940). — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 40, 31.
- YLLPO (A.) (1918). — *Z. Kinderheilk.*, 17, 334.
- ZIMMERMAN (H.-M.) et YANNET (H.) (1933). — *Amer. J. Dis. Child.*, 45, 740.
- (1935). — *Ibid.*, 49, 418.
- ZUELZER (W.-W.) et BIGLER (J.-A.) (1940). — *Ibid.*, 60, 873.

2. — ANASARQUE

- BALLANTYNE (J.-W.) (1902). — « Manual of antenatal pathology and hygiene » Edimb.
- BONNEY (V.) et MORTON (H.-J.-S.) (1938). — *Proc. roy. Soc. Med.*, 31, 1060.
- BOURRET et LATHOUD (1912). — *Bull. Soc. Obstét. Gynéc.*, Paris, 1, 499.
- BROWNE (F.-J.) (1924). — *Med. Res. Council. Special Report*, Series, n° 86, p. 65.
- BULLARD (E.-A.) et PLAUT (1926). — *Arch. Pediat.*, 43, 292.
- CAFFEY (J.) (1937). — *Amer. J. Dis. Child.*, 53, 56.
- CAPON (N.-B.) (1922). — *J. Obstet. Gynaec.*, 29, 293.
- CRUICKSHANK (N.-N.) et MILLER (M.-J.) (1924). — *Med Res. Council Special report. Series*, n° 86, p. 33.
- DICK (N.) (1925). — *Med. Klinik*, 21, 1391.
- ESCH (P.) (1928). — *Arch. Gynaek.*, 133, 32.
- FERGUSON (J.-A.) (1931). — *Amer. J. Path.*, 7, 277.
- FISCHER (Ö.) (1911). — *Z. Geburtsh. Gynäk.*, 69, 758.
- FISCHER (W.) (1912). — *Disch. Med. Wschr.*, 38, 410.
- (1910). — *Berl. Klin. Wschr.*, 49, 2403.
- FLEISCHMANN (O.) et WOLFF (S.) (1914). — *Arch. Kinderheilk.*, 62, 75.
- FRANKENBERGER (O.) (1905). — *Virchows. Arch.*, 182, 64.

- GILMOUR (J.-R.) (1941). — *J. Path. Bact.*, 52, 25.
- HARBITZ (F.) (1923). — *Norsk. Mag. Lægevidensk.*, 84, 211.
- HAWKSLEY (J.-C.) et LIGHTWOOD (R.) (1934). — *Anast. J. Med.*, 3, 155.
- HELWIG (E.-B.) (1940). — *Arch. intern. Med.*, 65, 221.
- HOLLAND (E.) (1922). — *Ministry of Health Report*, n° 7.
- HUEPER (W.-C.) et MULLEN (M.-C.) (1930). — *Am. J. Obst. Gynaec.*, 19, 831.
- KOGEL (O.) (1922). — *Schweiz. Med. Wschr.*, 101, 282.
- KRATZEISEN (E.) et BALLHORN (W.) (1925). — *Z. Kinderheilk.*, 39, 314.
- LAHM (W.) (1914). — *Arch. Gynaek.*, 102, 284.
- (1919). — *Zbl. Gynak.*, 43, 424.
- LANGE (C. DE) (1932). — *Acta paediatr., Stockh.*, 13, 292.
- LANGE (C. DE) et ARNTZENIUS (A.-K.-W.) (1929). — *Ib. Kinderheilk.*, 124, 1.
- LIEBELOTT (G.) (1938). — *Beitr. path. Anat.*, 101, 319.
- LUTZ (W.) (1914). — *Schweiz. Areteztz.*, 44, 330.
- MACKLIN (M.-T.) (1939). — *Amer. J. Obstet. Gynaec.*, 38, 14.
- MALL (F.) (1910) in KEBBEL (F.) and MALL (F.-P.). — *Manuel of Human embryology*. Phila., 1, 199.
- MEYER (R.) (1924). — *Zbl. Gynak.*, 48, 356.
- NORDMANN (G.) (1926). — *Ibid.*, 50, 2945.
- NYHOFF (G.-C.) (1911). — *Ibid.*, 35, 808.
- OBERNDORFER (S.) (1927). — *Ibid.*, 51, 1830.
- O'SULLIVAN (J.-V.) et GILMOUR (J.-R.) (1940). — *Brit. J. Children Disease.*
- POTTER (E.-L.), SECKER (H.-P.-G.) et STRYNER (W.-A.) (1941). — *Arch. Path. Lab. Med.*, 31, 467.
- RAYTMANN (H.) (1912). — *Beitr. Path. Anat.*, 54, 332.
- SALOMONSEN (L.) (1931). — *Z. Kinderheilk.*, 51, 181.
- SANGER (M.) (1888). — *Arch. Gynaek.*, 33, 161.
- SAUVAGE (C.) (1913). — *Ann. Gynec. Obstet.*, 10, 385.
- SCHMIDT (E.) et MONCH (G.) (1918). — *M Schr. Geburtsh. Gynak.*, 47, 368.
- SCHMINKE (A.) (1923). — *Verh. Disch. path. Ges.*, 19, 173.

- SCHRIDDE (H.) (1910). — *Munch. Med. Wschr.*, 57, 397.
SCHWEITZER (A.) (1931). — *Zbl. Gynak.*, 55, 2432.
SEYFFERT (M.) (1920). — *Arch. Gynaek.*, 112, 413.
SIMMONDS (M.) (1912). — *Zbl. Allg. Path. Anat.*, 33, 90.
SMITH (A.-J.) et BIRMINGHAM (A.) (1888). — *J. Anat.*, 23, 532.
STERNBERG (C.) (1923). — *Vehr. Disch. Path. Ges.*, 19, 322.
STOERN (O.) (1897). — *Wien. Klin. Wschr.*, 10, 25.
TEW (W.-E.) (1925). — *Canad. Med. Ass. J.*, 15, 188.
WANSTRON (R.) (1933). — *Amer. J. Path.*, 2, 623.
WEINBERG (A.) et ROCKAWAY (F.) (1939). — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 37, 480.
WEINER (G.) (1928). — *Bull. Soc. Obstét. Gynéc.*, Paris, 17, 739.
WERMBTER (F.) (1925). — *Virchows Arch.*, 255, 26.
YASUKAWA (1934). — *Endokrinologie*, 14, 161.

3. — ANEMIE

- ABBOT (K.-M.) et ABBOTT (F.-F.) (1935). — *Amer. J. Dis. Child.*, 49, 724.
ABT (A.-F.) (1932). — *Ibid.*, 43, 337.
AKERREN (Y.) (1932). — *Acta Paediatr., Stockh.*, 14, 142.
ALEXANDROWSKI (A.) (1916). — *Ib. Kinderheilk.*, 84, 70.
BERNHEIM-KARRER (J.) (1936). — *Z. Kinderheilk.*, 58, 105.
BOCK (A.) (1930). — *Z. Geburtsh. Gynak.*, 97, 257.
BOEANCKE (A.) (1938). — *Z. Kinderheilk.*, 60, 666.
BONAR (B.-E.) et SMITH (E.-H.) (1933). — *Amer. J. Dis. Child.*, 45, 594.
BOORMAN (K.-E.), DODD (B.-E.) et MOLLISON (P.-L.) (1942). — *Brit. Med. J.*, 2, 535.
BUCHAN (A.-H.) et M'GIBBON (J.) (1906). — *Scot. Med. Surg. J.*, 19, 233.
BOORMAN (K.-E.) and COMRIE (J.-D.) (1909). — *J. Path. Bact.*, 13, 398.
COHEN (P.) (1935). — *J. Pediat.*, 7, 220.
DIAMOND (L.-K.), BLACKFAN (K.-D.) et BATY (J.-M.) (1932). — *Ibid.*, 1, 269.

- FRANK (E.-S.) (1926). — *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 70, 1384.
- GELSTON (C.-F.) et SAPPINGTON (E.-E.) (1930). — *Am. J. Dis. Child.*, 39, 807.
- KING (W.) (1908). — *The Lancet*, 2, 532.
- LANGE (C. DE) (1932). — *Acta Paediat.*, Stockh., 13, 292.
- (1934). — *Ib. Kinderheilk.*, 143, 255.
- Mc GIBBON (J.) (1912). — *Trans. Obstet. Soc. Edinb.*, 36, 285.
- PARSONS (L.-G.), HAWKSLEY (J.-C.) et GITTINS (R.) (1933). — *Arch. Dis. Child.*, 8, 159.
- PASACHOFF (H.-D.) et WILSON (L.) (1931). — *Am. J. Dis. Child.*, 42, 111.
- (1935). — *Ibid.*, 49, 411.
- PLAUT (A.) (1927). — *Arch. Path. Lab. Med.*, 4, 137.
- SALOMONSEN (L.) (1931). — *Z. Kinderheilk.*, 51, 181.
- SEGAR (L.-H.) et STOEFFIER (W.) (1932). — *J. Paediat.*, 1, 484.
- SEULEN (J.-A.) (1935). — *Beue Z. Geburtsch.*, 2, 17.
- SMITH (P.) (1875). — *Trans. Obstet. Soc. Lond.*, 17, 303.
- SNELL (T.-B.) (1938). — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 32, 96.
- STRANSKY (E.) (1931). — *Z. f. Kinderheilkunde*, 51, 239.
- STUHL (C.) (1906). — *Dtsch. Med. Wschr.*, 32, 623.
- TOW (A.) (1937). — *Diseases of the newborn*. Lond.
- WULFE (S.-A.) et NEIGUS (I.) (1940). — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 40, 31.
- YOULAND (B.-F.) (1929). — *Arch. Path.*, 7, 1129.

4. — FACTEUR Rh

- BOORMAN (K.-E.), DODD (B.-E.). — The group specific A B M N and Rh : their occurrence in tissues and body fluids. II. (*Path. and Path.*, 1943, *J. J.*, 329).
- BOORMAN (K.-E.), DODD (B.-E.) et MOLLISON (P.-L.). — The clinical significance of the Rh factor. (*Brit. Med. J.*, 1942, 2, 535-569).
- The incidence of haemolytic disease of the foetus (erythroblastosis foetalis) in different families. The value of serological tests in dia-

- gnostic and prognostic. (*J. Obstet. and Gynec. Brit. Emp.*, 1944, 51, 1).
- BROWN (H.-R.) et LÉVINE (P.). — The Rh factor and its importance in transfusion for the anaemias of erythroblastosis and other causes. (*J. Paed.*, 1943, 23, 290).
- BURNHAM (L.). — The common etiology of erythroblastosis and transfusion accidents in pregnancy. (*Amer. J. Obstet. and Gynec.*, 1941-42, 489).
- BUTLER (B.-C.), DANFORTH (D.-N.) et SOUDDER (J.). — The Rh factor in intragroup blood transfusion reactions. (*Surg. Gynecol. and Obstet.*, 1944, 6, 610).
- COOK (R.). — The Rh Gene or a cause of mortal deficiency. (*J. Heredity*, 1944, 35, 133).
- DAHR (P.). — Die bisherigen untersuchungen über die vererbung der neuen agglutinablen blutio percheneigenschaft « Rh ». (*Ztschr. f. Immunitätsf. u. Experim. Therap.*, 1942, 102, 165. Analyse in « *Bulletin of War Medecine* », 1943, 3).
- DAMASHEK (W.) et LÉVINE (P.). — Iso-immunization with the Rh factor in acquired haemolytic anaemia. (*New England J. Med.*, 1942, 227, 857).
- DAVIDSOHN (I.) et TCHARSKY (B.). — The Rh blood factor, an antigenic analysis. (*Amer. J. Clin. Path.*, 1942, 12, 434).
- DIAMOND (L.-K.). — Haemolytic transfusion reactions due to the Rh factor : a preventable danger. (*New England J. Med.*, 1942, 227, 857).
- Report on the committee of medical research of the scientific research and development progress. Nov. 1944, non publié.
- VAN DORSSER (G.-J.-E.), MORRISON (A.-W.) with PHILIPOTT (N.-W.). — Some studies on the Rh factor and its significance in obstetrical practice. (*Canad. Med. Ass. J.*, 1944, 50, 219).
- ECKER (E.-E.), ERLANSON (E.-W.), Mc FARLANE et LAIPPLY. — Antihuman haemagglutinins in guinea pigs and human serums. (*Amer. J. Clin. Path.*, 1944, 14, 3).
- EDITORIAL of Journ. Am. Med. Ass. — The Rh factor in feeble mindedness. (*J. Amer. Med. Ass.*, 1944, 125, 1193).

FISK (R.-T.) et FOORD (A.-G.). — Observations on the Rh agglutinin of human blood. (*Amer. J. Clin. Path.*, 1942, 12, 545).

Further observations on the Rh agglutinogens. Studies on an anti-Rh serum of unusual specificity and the occurrence of the same agglutinins in the breast milk. (*Amer. J. Clin. Path.*, 1944, 14, 431).

GALLAGHER (F.-W.), DAVIS (P.-G.) et JONES (L.-R.). — The Rh factor in relation to jaundice of the newborn infant (erythroblastosis foetalis). (*J. Paed.*, 1943, 22, 171).

GALLAGHER (F.-W.) et JONES (L.-R.). — Preparation and use of Rh testing sera. (*Immunol.*, 1943, 46, 9).

— Production of Rh antiserum by inoculation of guinea pigs with human erythrocytes. (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, N.-Y., 1943, 53, 119).

GIMSON, JANET (D.). — Hemolytic diseases of the newborn : treatment with the Rh negative blood. (*Brit. Med. J.*, 1943, 2, 293).

HALDANE (J.-B.-S.). — Selection against heterozygotes in man. (*Annals of Eugenics*, 1942, 11, 333).

HOARE (E.-D.). — Occurrence of Rh antigen in the population. (*Brit. Med. J.*, 1943, 2, 297).

JAVERT (G.-T.). — Further studies on erythroblastosis neonatorum of obstetric significance. (*Amer. J. Obstet. and Gynecol.*, 1942, 43, 921).

KARIHER (P.-H.). — Erythroblastosis foetalis (hemolytic disease of the newborn), occurrence in one of twins. (*J. A. Amer. Med. Ass.*, 1942, 122, 943).

KARIHER (P.-H.) et SPINDLER (H.-A.). — Erythroblastosis foetalis and blood factor. (*Amer. J. Medical Science*, Philadelphia, 1942, 205, 369).

LANCET (the). — Editorial. A year's work on the Rh factor. (*The Lancet*, 1944, I, 145).

LANDSTEINER (K.) et WIENER (A.-S.). — An agglutinable factor in human blood recognized by immunosera for rhesus blood. (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1940, 43, 223).

— Studies on an agglutinin (Rh) in human blood reacting with anti-rhesus sera and with human isoantibodies. (*J. Exp. Med.*, 1941, 74, 309).

- Tests for the Rh factor with guinea pigs immunosera. (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, N.-Y., 1942, 51, 313).
- LANGLET (F.-A.) et STRATTON (F.). — Hemolytic disease in the newborn : the Rh factor. (*The Lancet*, 1944, I, 145).
- LÉVINE (P.). — The role of isoimmunization in transfusion accidents in pregnancy and in erythroblastosis foetalis. (*Amer. J. Obstet. and Gynec.*, 1941, 42, 165).
- On human anti-Rh sera and their importance in racial studies. (*Science*, 1942, 96, 452).
- Serological factors as possible causes in spontaneous abortions. (*J. Heredity*, 1943, 34, 71).
- Mechanism of the immunization by the Rh factor of red blood cells. Standardization of anti-Rh serums. (*Arch. Pathol.*, 1944, 37, 83).
- LÉVINE (P.), BURNHAM (L.), KATZIN (E.-M.) et VOGEL (P.). — The role of the iso immunization in the pathogenesis of erythroblastosis foetalis. (*Amer. J. Obstet. and Gynec.*, 1941, 42, 925).
- LÉVINE (P.), KATZIN (E.) et BURNHAM (L.). — Iso immunization in pregnancy and its possible bearing the etiology of erythroblastosis foetalis. (*J. Amer. Med. Ass.*, 1941, 116, 825).
- LÉVINE (P.), KATZIN (E.-M.), VOGEL (P.) et BURNHAM (L.). — The antigenicity of the Rh blood factor in transfusion and pregnancy, its role in the etiology of the erythroblastosis foetalis in Mudd and thalimer's. Blood substitutes and blood transfusion, p. 309, C. C. Thomas, Springfield, III, 1942.
- LÉVINE (P.), VOGEL (P.), KATZIN (E.-M.) et BURNHAM (L.). — Pathogenesis of erythroblastosis foetalis; statistical evidence. (*Science*, 1941, 93, 371).
- LÉVINE (P.), WONGH et NEWARK (N.-J.). — The incidence of the Rh factor and erythroblastosis foetalis in chinese. (*Amer. J. Obstet. and Gynec.*, 1943, 45, 832).
- LOUTIT (J.-F.). — Human blood groups. (*Nature*, 1944, 153, 97).
- LOUTIT (J.-F.), TAYLOR (G.-L.) et JANET VAUGHAN. — Standard Rh grouping serums. Report to the medical research council. Non publié.
- MEALL (A.-J.), RACE (R.-R.) et TAYLOR (G.-L.). — Rhesus antibodies in Rh positive mothers. (*The Lancet*, 1944, I, 215).

- MAYER (M.-D.) et VOGEL (P.). — Intragroup hemolytic transfusion reaction due to the Rh agglutinin as a result of isoimmunization in pregnancy. (*J. Mt. Sinai Hosp.*, 1941, 8, 300).
- Medical research council. — Blood transfusion research committee. The danger of hemolytic transfusion reactions due to immunization of the recipient to the Rh factor. April 1943, in : *Bulletin of War Medicine*, 1943, 3, 665.
- MOLLISON (P.-L.). — The etiology of erythroblastosis foetalis and certain hemolytic transfusion reactions with special references to the Rh factor. (*Proc. Roy. Soc. Med.*, 1943, 36, 221).
- The investigation of hemolytic transfusion reactions. (*Brit. Med. J.*, 1943, I, 529-559).
- The survival of transfused erythrocytes in hemolytic disease of the newborn. (*Arch. Dis. Child.*, 1943, 18, 161).
- MURRAY (J.). — Rh antenatal testing : a suggested nomenclature. (*The Lancet*, 1944, 2, 594).
- POTTER (E.-L.), DAVIDSOHN (I.) et CRUNDEN (A.-B.). — The importance of Rh blood factor in erythroblastosis. (*Am. J. Obstet. and Gynec.*, 1943, 45, 254).
- RACE (R.-R.). — An incomplete antibody in human serum. (*Nature*, 1944, 153, 771).
- RACE (R.-R.) et TAYLOR (G.-L.). — A serum that discloses the genotype of some Rh positive people. (*Nature*, 1943, 152, 300).
- The rare gene Rhy in mother and son. (*Nature*, 1944, 153, 560).
- RACE (R.-R.), TAYLOR (G.-L.), BOORMAN et DODD (B.-E.). — Recognition of the Rh genotype in man. (*Nature*, 1943, 152, 563).
- RACE (R.-R.), TAYLOR (G.-L.), CAPPELL (D.-F.) et Mc FARLANE (M.). — Recognition of a further common Rh genotype in man. (*Nature*, 1944, 153, 52).
- RACE (R.-R.), TAYLOR (G.-L.), IKIN (E.-W.) et PRIOR (A.-M.). — The inheritance of allelomorphs of the Rh gene in fifty-six families. (*Annals of Eugenics*, 1944, 12, 206).
- REID (E.-E.). — Obstetrics : medical aspects. (*New England, J. Medicine*, 1943, 228, 97).

REYNOLDS (P.-A.). — Clinical significance of the Rh factor. (*Western J. Surg. Obstet. and Gynec.*, Portland, 1944, 52, 87).

SCHIFF and BOYD. — « Blood groupin ». Interscience publishers. New-York.

SCOTT (J.-E.) et CONANT (J.-S.). — Successful transfusion following a previous hemolytic transfusion reaction due to Rh and anti-Rh factor : report of a case. (*Am. J. Clin. Path.*, 1941, II, 526).

STRATTON (F.). — Rh antibodies in human sera : a new variety. (*Nature*, 1944, 153, 773).

TAYLOR (G.-L.). — Tests for the Rh factor and its antibody. (*Proc. Roy. Soc. Med.*, 143, 135, 225).

— Erythroblastosis foetalis and the Rh factor. (*Brit. Encyclopedia Med. Pract.*, 1944. Intermin. Supp., 25).

TAYLOR (G.-L.) et RACE (R.-R.). — Hemolytic disease of the newborn : the preponderance of homozygous Rh positive fathers. (*Brit. Med. J.*, 1944, I, 289).

— Human blood groups. (*Brit. Med. Bulletin*, 1944, 2, 160).

TAYLOR (G.-L.), RACE (R.-R.), PRIOR (A.-M.) et IKIN (E.-W.). — Optimal proportions of antigen and antibody in teste Rh antibodies. (*Brit. Med. J.*, 1942, 2, 572).

VOGEL (E.), ROSENTHAL (N.) et LÉVINE (P.). — Hemolytic reactions as a result of isoimmunization following repeated transfusions of homologous blood. (*Amer. J. Clin. Path.*, 1943, 13, 1).

WALLER (R.-K.) et LÉVINE (P.). — On the Rh and other blood factor in Japanese. (*Science*, 1944, 100, 455).

War Memorandum n° 9. — The determination of blood groups. 1943. (*J. M. Stationary Office*, London).

WIENER (A.-S.). — Hemolytic reactions following transfusion of blood of the homologous group II. Further observations on the role of property Rh, particularly in cases without demonstrable isoantibodies. (*Arch. Path.*, 1941, 32, 227).

— Hemolytic transfusion reactions. I. Diagnostic with special reference to the method of differential agglutination. (*Amer. J. Clin. Path.*, 1942, 12, 189).

- Hemolytic transfusion reactions. III. Prevention with special reference to the Rh and cross matching test. (*Amer. J. Clin. Path.*, 1942, 12, 6).
- Rh factor and racial origins. (*Science*, 1942, 96, 407).
- Distribution and heredity of variants of the Rh type. (*Science*, 1943, 98, 182).
- Evolution of the human blood group factors. (*Amer. Naturalist*, 1943, 77, 199).
- Blood groups and blood transfusion. 1943. III, édition Charles Thomas, Baltimore.
- Role of subtypes of Rh in hemolytic transfusion reactions and in erythroblastosis. (*Amer. J. Clin. Path.*, 1944, 14, 52).
- Nomenclature of the Rh blood types. (*Science*, 1944, 99, 532).
- A new test (blocking test) for Rh sensitization. (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, N.-Y., 1944, 56, 173).

WIENER (A.-S.) et LANDSTEINER (K.). — Heredity of variants of the Rh type. (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1943, 53, 167).

WIENER (A.-S.) et MOLONEY. — Hemolytic transfusion reaction. IV — Differential diagnostic « dangerous universal donor » or intragroup incompatibility. (*Amer. J. Clin. Path.*, 1943, 13, 74).

WIENER (A.-S.) et PETERS (H.-R.). — Hemolytic reactions following transfusions of blood of the homologous group with three cases in which the same agglutinin was responsible. (*Ann. Int. Med.*, 1940, 13).

WIENER (A.-S.) et KAROWE. — Diagrammatic representation of the human blood group reactions. (*J. Immunology*, 1944, 49).

WIENER (A.-S.), DAVIDSOHN (I.) et POTTIER (E.-L.). — Heredity of Rh types. II. Observations on the relation of factor Rh to the Rh blood types. (*J. Experim. Med.*, 1945, 81, 63).

WIENER (A.-S.), SILVERMAN (I.-J.) et ARONSON (W.). — Hemolytic transfusion reactions. II. Prevention with special reference to the use of a new biological test. (*Amer. J. Clin. Path.*, 1942, 12, 41).

WIENER (A.-S.) et SONNE EYE (B.). — Additional variants of the Rh type demonstrable with a special anti-Rh serum. (*J. Immunology*, 1943, 47, 461).

- WIENER (A.-S.), SONNE EVE (B.) et BELKEN (R.-B.). — Heredity of the Rh blood types. (*J. Experim. Med.*, 1944, 79, 235).
- WIENER (A.-S.) et WEXLER (I.-B.). — Transfusion therapy of acute hemolytic anemia of the newborn. (*Amer. J. Clin. Path.*, 1943, 13, 393).
- WIENER (A.-S.), WEXLER (I.-B.) et CAMBIN (E.). — Hemolytic disease of the foetus and the newborn infant with special reference to transfusion therapy and the use of the biologic test for detecting Rh sensibility. (*Amer. J. Dis. of Child.*, 1944, 68, 317).
- WITEBSKY (E.), ANDERSON (G.-W.) et HEIDE (A.). — Demonstration of the Rh antibody in breast milk. (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, N.-Y., 1942, 49, 179).
- WITEBSKY (I.-E.), HEIDE (A.). — Further investigations on presence of Rh antibodies in breast milk. (*Proc. Soc. Exp. Biol.*, N.-Y., 1943, 52, 280).

5. — CAUSES D'ERREURS

- AMZEL (R.) et HIRSZFELD (L.) (1925). — *Zeitschr. f. Imm.*, 43, 538.
- BOND (1920). — *Brit. Med. Journ.*, 3129, 925 and 3130, 973.
- COCA (A.-F.) (1931). — *J. of Imm.*, 20, 263.
- FRIEDENREICH (V.) (1928). — *C. R. Soc. Biol.*, 48, 894.
— (1930). — *Thèse*, Copenh.
- KERNBACH (M.) (1926). — *C. R. Soc. Biol.*, 45, 765.
- KOSSOVITCH et DUJARRIC DE LA RIVIÈRE. — *Les Groupes Sanguins*. Paris.
- LANDSTEINER (K.) et LÉVINE (Ph.) (1926). — *J. of Imm.*, 12, 441.
- LÉVINE (Ph.) (1928). — *J. Ukr. pour recherches sur groupes sang.*, 2, 17.
- HINO (P.) (1924). — *Policlinico, Sez. prat.*, 31, 1355.
— (1925). — *Giorn. di Biol. e Med. sperim.*, 2, 133.
- MOLDAVSKAJA-KRITSCHESKAJA (W.) et JERHILON (A.) (1929). — *Zeitschr. f. Rassenphysiol.*, 2, 25.
- SCHIFF (F.) (1935). — *Klin. Woch.*, 750.

TABLE DES MATIERES

	PAGES
INTRODUCTION	17

PREMIERE PARTIE

LES SIGNES DE LA MALADIE

CHAPITRE I. — SIGNES CLINIQUES	23
CHAPITRE II. — SIGNES HÉMATOLOGIQUES	27
CHAPITRE III. — RELATIONS PATHOLOGIQUES	33

DEUXIEME PARTIE

LES IDEES CLASSIQUES

CHAPITRE I. — CONSIDÉRATIONS HISTORIQUES	39
CHAPITRE II. — CONSTATATIONS ANATOMIQUES	44
CHAPITRE III. — DISCUSSIONS PATHOGÉNIQUES	54

TROISIEME PARTIE

LES DONNEES NOUVELLES.

CHAPITRE I. — LES IMPOSSIBILITÉS ET LES POSSIBILITÉS THÉORIQUES	59
<i>La théorie érythroblastosique</i>	59
<i>La théorie hémolytique</i>	60
CHAPITRE II. — LE FACTEUR RH	63
<i>Le facteur Rh et l'Erythroblastose congénitale</i>	65

	PAGES
<i>Les techniques d'étude du facteur Rh</i>	70
<i>Les interprétations gèno-sérologiques.</i>	76
CHAPITRE III. — CRITIQUE	84
OBSERVATION.	87
CONCLUSION	93
REFERENCES	99
